

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1910-1911 — N° 98.

LA MÉLANOSE

ET

LES TUMEURS MÉLANIQUES

État actuel de la question
Recherches personnelles

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 9 Mai 1911

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Paul BONNET

Ancien interne des hôpitaux

Ex-moniteur des travaux d'anatomie pathologique

Préparateur du cours de médecine opératoire à la Faculté

Né à Saint-Genis-Laval, le 29 novembre 1884.



MALOINE, ÉDITEUR

LYON

Rue de la Charité, 6

PARIS

Rue de l'École-de-Médecine, 25

1911

LA MÉLANOSE
ET
LES TUMEURS MÉLANIQUES

État actuel de la question

Recherches personnelles



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1910-1911 — N° 98.

LA MÉLANOSE

ET

LES TUMEURS MÉLANIQUES

État actuel de la question

Recherches personnelles

THESE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 9 Mai 1911

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

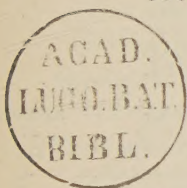
Paul BONNET

Ancien interne des hôpitaux

Ex-moniteur des travaux d'anatomie pathologique

Préparateur du cours de médecine opératoire à la Faculté

Né à Saint-Genis-Laval, le 29 novembre 1884.



MALOINE, ÉDITEUR

LYON

Rue de la Charité, 6

PARIS

Rue de l'École-de-Médecine, 25

1911

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ. DOYEN.
J. COURMONT ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, MONOYER, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE, LÉPINE

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{	MM. TEISSIER.
Cliniques chirurgicales.		ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.		BARD.
Clinique ophtalmologique		PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.		JABOULAY.
Clinique des maladies mentales		FABRE.
Clinique des maladies des enfants		ROLLET.
Clinique des maladies des femmes		NICOLAS.
Physique médicale.		PIERRET.
Chimie médicale et pharmaceutique		WEILL.
Chimie organique et Toxicologie.		POLLOSSON(A.).
Matière médicale et Botanique.		CLUZET.
Parasitologie et histoire naturelle médicale		HUGOUNENQ.
Anatomie.		MOREL.
Anatomie générale et Histologie.		BEAUVISAGE.
Physiologie		GUIART.
Pathologie interne.		TESTUT.
Pathologie et Thérapeutique générales.		RENAUT.
Anatomie pathologique		MORAT.
Médecine opératoire.		COLLET.
Médecine expérimentale et comparée.		COURMONT (P.)
Médecine légale.		PAVIOT.
Hygiène.		POLLOSSON (M.)
Thérapeutique.		X.
Pharmacologie		LACASSAGNE.
		COURMONT (J.).
		PIC.
		FLORENCE.

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire.	MM. DOYON.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS.
Pathologie externe	VALLAS.
Maladies des voies urinaires.	ROCHET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	MM. BARRAL,	agrégé.
Propédeutique chirurgicale	BERARD,	—
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN,	—
Chirurgie infantile.	NOVE-JONSSERAND,	—
Accouchements	COMMANDEUR,	—
Matière médicale	MOREAU,	—
Embryologie.	REGAUD,	—
Anatomie topographique.	PATEL,	—
Botanique.	BRETIN.	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
SAMBUC.	J. LEPINE.	LATARJET,	MOURIQUAND.
REGAUD.	LESIEUR.	BRETIN.	ARLOING (F.).
COMMANDEUR.	MARTIN (Et.).	LERICHE.	GUILLEMARD.
GAYET.	LAROYENNE.	THEVENOT.	
NEVEU-LEMAIRE.	VORON.	TAVERNIER.	
PATEL.	NOGIER.	CADE.	

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. JABOULAY, Président ; M. POLLOSSON, Assesseur ;
MM. GAYET et PATEL, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

DU MÊME AUTEUR

Mémoires et communications diverses.

Bromisme. Eruption bromique à caractère végétant. *Société des sciences médicales*, 16 janvier 1907.

Gommes syphilitiques précoces. *Société des sciences médicales*, 6 mars 1907.

Etude sur les gommes syphilitiques précoces. *Annales des maladies vénériennes*, 1907.

Ophtalmoréaction tuberculeuse, 200 cas : enfants, vieillards, convalescents (avec MM. Lesieur, Chalier, Gardère). *Société médicale des hôpitaux*, 12 novembre 1907.

Appendicite chronique avec corps étranger. *Société nationale de médecine de Lyon*, 21 décembre 1908.

Kyste synovial articulaire du creux poplité. *Société nationale de médecine de Lyon*, 21 décembre 1908.

Kyste dermoïde du mollet. *Société des sciences médicales*, 16 décembre 1908.

Néoplasme thyroïdien ayant dévié en avant les vaisseaux carotidiens. *Société des sciences médicales*, 26 mai 1909.

Cancer primitif diffus du squelette (avec M. Jalifier). *Société des sciences médicales*, 20 janvier 1909.

Note sur un cas d'inversion des organes, appendicite à gauche (avec M. Naz). En préparation.

Quatre interventions successives pour hernie inguinale chez le même malade (avec M. Alamartine). *Société des sciences médicales*, 22 décembre 1909.

Hématurie et abcès prostatique (avec M. Ch.-L. Gauthier). *Société des sciences médicales*, 22 décembre 1909.

Reins tuberculeux et cystite très intense empêchant le cathétérisme urétral (avec M. Ch.-L. Gauthier). *Société des sciences médicales*, 16 février 1910.

Arthrite pyohémique, streptococcique du genou, consécutive à un adénophlegmon sous-maxillaire à streptocoques. Guérison par la méthode de Jaboulay (arthrotomie du grand cul-de-sac sous-tricipital) (avec A. Chalier). *Lyon Médical*, 1910.

Appendicite, abcès pelvien : colpotomie, appendicectomie à froid, phlébite. *Société des sciences médicales*, 23 février 1910.

Kyste de l'ovaire tordu au cours d'une grossesse. *Société des sciences médicales*, 2 mars 1910.

Estomac biloculaire. Biloculation médiogastrique et sténose pylorique. Gastro-entérostomie sur la poche pylorique et gastrogastrostomie (avec M. Tixier). *Société des sciences médicales*, 6 avril 1910.

Kyste de l'ovaire rompu dans le péritoine. *Société des sciences médicales*, 27 avril 1910.

Trois laparotomies d'urgence successives. *Société des sciences médicales*, 23 février 1910.

Grossesse tubaire. Inondation péritonéale. *Société des sciences médicales*, 25 mai 1910.

Fibrome utérin sous-péritonéal volumineux adhérent, simulant une tumeur ovarienne. *Société des sciences médicales*, 1^{er} juin 1910.

Volumineux sarcome de la muqueuse utérine. *Société des sciences médicales*, 13 avril 1910.

Tératome de l'ovaire (avec H. Alamartine). *Société des sciences médicales*, 25 mai 1910.

Contribution à l'anatomie pathologique de la systocèle vaginale (avec Violet). *Lyon Chirurgical*, 1910.

Contribution à l'anatomie pathologique de la cystocèle vaginale (avec Violet). *Annales de gynécologie*, 1910.

Tumeurs mélaniques.

Cancer vert ganglionnaire de la région sous-pectorale (variété de tumeur mélanique). *Société nationale de médecine de Lyon*, 14 février 1910.

Tumeur mélanique ganglionnaire de la région sous-pectorale.
Société des sciences médicales, 16 décembre 1909.

Mélanose généralisée secondaire à une tumeur mélanique de la région anorectale (avec A. Chaliér). *Société nationale de médecine*, 6 février 1911.

Mélanose généralisée à point de départ cutané (avec Francillon). *Société médicale des hôpitaux*, 7 février 1911.

Les tumeurs mélaniques du rectum (avec A. Chaliér) (en préparation).

Résultats éloignés de 40 cas de cancer mélanique. Contribution à l'étude du pronostic de ces tumeurs (en préparation).

Tumeur mélanique simulant un angiome (en préparation).

Note sur un cas de tumeur mélanique primitive de l'amygdale (en préparation).

Contribution à l'étude de la mélanurie dans les tumeurs mélaniques (en préparation).

A MON PÈRE, le Docteur LOUIS BONNET

Je dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection et de ma reconnaissance pour la voie qu'il m'a tracée et l'exemple qu'il me laisse à suivre.

A MON MAÎTRE

M. le Professeur MAURICE POLLOSSON

Professeur de médecine opératoire
Ex-chirurgien major de l'Hôtel-Dieu

Dont l'affection ancienne m'a toujours été d'un précieux secours. Il a été mon premier maître dans les hôpitaux et m'a fait l'honneur de m'associer à son enseignement.

A MES MAÎTRES DES HOPITAUX

et

A MES AMIS DE L'INTERNAT

Dont la sympathie et les soins m'ont entouré dans la maladie.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur JABOULAY

Professeur de clinique chirurgicale
Ex-chirurgien major de l'Hôtel-Dieu

A qui je dois la meilleure part de mon éducation chirurgicale. Je lui suis profondément reconnaissant des marques constantes de sympathie qu'il a bien voulu me témoigner au cours des deux semestres d'internat que j'ai passés dans sa clinique.

A MES JUGES

M. le Professeur agrégé GAYET

Chirurgien des hôpitaux

M. le Professeur agrégé PATEL

Chirurgien des hôpitaux

Qui ont contribué à notre travail par leurs travaux antérieurs et par les observations qu'ils ont bien voulu mettre à notre disposition.

A MES MAITRES DES HÔPITAUX

Externat : MM. TIXIER, DURAND, VILLARD, VORON,
LYONNET.

Internat : MM. NICOLAS, LANNOIS, GALLAVARDIN,
LESIEUR, ROCHET, NOVÉ-JOSSERAND, JABOULAY,
TIXIER, A. POLLOSSON.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ

Laboratoire d'anatomie pathologique 1906-1908 :
MM. R. TRIPIER, PAVIOT, BÉRIEL.

Laboratoire de médecine opératoire 1906-1911 :
MM. M. POLLOSSON et TIXIER.

Je remercie aussi tout spécialement :

M. le Professeur LÉPINE, qui a bien voulu me considérer comme son élève et s'intéresser à moi au cours de nos études médicales.

M. le Professeur AUGUSTE POLLOSSON, pour la bienveillance qu'il m'a toujours témoignée et le souvenir que nous gardons de son enseignement clinique.

M. le Professeur agrégé TIXIER, qui s'est acquis, par les nombreuses marques d'attention qu'il m'a données, ma reconnaissance et mon affection.

INTRODUCTION

Le nom de « mélanose » évoque l'image d'une maladie d'allure un peu mystérieuse, du plus grave des cancers prenant un jour insidieusement la place d'une néoplasie discrète, d'un « grain de beauté » qui perd son titre à l'esthétique, qu'il avait eu jusque-là, pour prendre rang parmi les affections les plus redoutables.

Bien des points sont obscurs dans l'étude de cette maladie :

Par son évolution anatomique et clinique elle est voisine à la fois du cancer et des maladies infectieuses, mais sa nature reste cependant mal connue.

Le traitement opératoire qui lui a été opposé a donné des résultats très variables : à côté de longues survies, il y a des cas où l'opération a précipité la marche de la maladie, de telle sorte que les indications thérapeutiques en sont imprécises.

Ce sont les raisons qui nous ont engagé à faire de la « mélanose » et des « tumeurs mélaniques » une étude d'ensemble et tenter d'éclairer par nos recherches personnelles quelques points de leur évolution clinique, de leurs caractères anatomiques, et aussi de préciser, par l'étude des résultats opératoires, les indications thérapeutiques.

Les tumeurs mélaniques de l'œil, dont l'étude est faite de façon magistrale et la bibliographie tenue au courant

dans le *Traité des tumeurs de l'œil* de Lagrange, ne nous occuperont que dans les points qui peuvent concourir à la compréhension de la nature de la mélanose.

Notre travail est fait de l'étude critique de tous les travaux importants et de la plupart des observations publiées.

Nous y apportons le tribut de tous les éléments qu'a pu nous fournir l'observation personnelle de onze cas de tumeurs mélaniques dont nous avons pu suivre l'évolution et vérifier, dans deux cas de mélanose généralisée, les lésions anatomiques.

Les résultats éloignés de plus de 40 cas, pour lesquels le diagnostic de cancer mélanique fut confirmé par l'examen histologique, sont notre contribution personnelle à l'étude du pronostic opératoire.

Si ce travail a quelque valeur, nous le devons à nos maîtres des hôpitaux qui ont bien voulu nous communiquer leurs observations, à nos camarades de l'internat qui ont mis leur obligeance à nous adresser des malades ou des pièces anatomiques, faciliter nos recherches expérimentales et notre étude des travaux de langues anglaise.

M. le professeur Gabriel Petit a bien voulu nous communiquer son opinion sur la mélanose et le résumé de ses conclusions dans son rapport sur la mélanose couronné par l'Académie de médecine.

Nous remercions aussi MM. les Vétérinaires qui ont bien voulu nous adresser leurs mémoires ou des pièces anatomiques.

C'est dans le laboratoire de M. le professeur Jaboulay que nous avons pu édifier la majeure partie de nos recherches et des examens anatomiques. Nous remercions

M. le docteur René Horand de l'obligeance qu'il a mise à nous procurer des préparations histologiques. Son travail récent sur les pigments a facilité notre étude et nos recherches bibliographiques.

M. le professeur Jaboulay a bien voulu s'intéresser à notre travail, nous donner l'appui de ses conseils et de son opinion sur une question à laquelle il consacre lui-même depuis longtemps ses recherches.

Nous serons heureux qu'il puisse retrouver ici le reflet de son opinion sur la nature parasitaire de la mélanose, que nous soutenons dans ce travail.

Cette étude de la mélanose sera divisée en quatre parties :

La *première partie* étudie l'évolution locale de la tumeur mélanique;

La *deuxième partie* est consacrée à l'étude de la nature de la maladie;

La *troisième partie* traite de la mélanose généralisée;

La *quatrième partie* est une contribution à l'étude du pronostic et du traitement, à laquelle participent nos documents personnels.

HISTORIQUE

L'histoire de la *mélanose* (de μέλας : noir et νόσος : maladie ; ou μελανώσις : noircissure) et des tumeurs mélaniques ne date vraiment que de 1806, époque à laquelle *Laennec* décrit des tumeurs mélaniques des poumons et d'autres organes et leur donne le nom général de *mélanose*.

On peut cependant, avant lui, retrouver dans les descriptions de quelques auteurs, des faits pouvant être interprétés comme s'adressant à des tumeurs mélaniques.

Certains auteurs : Bartholin, Lorry, crurent en retrouver les traces dans les descriptions d'*Hippocrate*.

Celse (Corn. Celsi de Medicina, lib. VII, cap. 6 et lib. V, cap. 28, 2) d'après Cazenave, emploie les termes de *nigricans* à propos de tumeurs.

Fabrice de Hilden décrit une tumeur de l'orbite ressemblant à une figue.

Rusius Laurentius, 1531 (Rusii Hippiaatria, Paris, 1531, p. 137), en donne une description rapportée dans le travail d'Eiselt.

Higmore (Disquisit corporis humani anat., 1651, p. 73) trouva à l'autopsie d'un homme atteint d'une affection de la rate, une masse de substance noire, répandue dans tout l'abdomen, s'attachant aux doigts.

Bonet (Sepulchretum, Genève, 1679) décrit des tumeurs les unes incolores, d'autres noires dans la peau, le cerveau, les poumons, le foie, l'utérus, les ovaires et du liquide noir épanché dans les cavités du corps.

Eiselt relate un passage d'une observation de *Bartholin* (Zerlegung den menschlichen Leibes, Nürnberg, 1677), où il signale la coloration noire de la rate et des urines.

Henri (De abcessu mesenterii in Halle, 1712) a vu la matière noire envahir tous les organes de l'abdomen.

Walther (De atrabile programma, Leipzig, 1741) en donnerait la teneur chimique.

Dans *Lorry* (De Melancholia et morbis melancholicis, 1765), on trouve « vidi in viro militari, totum his occupari dorsum, qui tumores imprudentius cauteriis tractati brevi mortem attulere ».

Lecat (Traité de la couleur de la peau humaine, Amsterdam, 1765) écrit : « M^{me} de Varneville avait un petit ulcère à la jambe; j'en ai vu sortir, au lieu de pus, une pareille excrétion parfaitement noire. »

Morgagni (De sedibus et causis morborum, 1767) met en doute que les corps noirs péri-bronchiques soient des glandes lymphatiques, mais il ne cite aucune observation explicite de tumeur.

Dans les œuvres de *Zeller*, 1781 (morbus niger), de *Hall*, 1782, de *Boyon*, 1786, *Gérard*, 1789, *Eiselt* a pu retrouver facilement des cas se rapportant à cette maladie.

Chez les animaux, les vétérinaires décrivaient, vers la fin du XVIII^e siècle, une maladie bien spéciale du cheval, héréditaire, formée de tumeurs noires : *Viborg*, de Copenhague, avait observé cette maladie chez le cheval blanc et le cheval gris. Il la décrit sous le nom de « sorte Haevelser » : tumeur noire.

Brugnone, en 1781, décrit une maladie qu'il vit régner dans les haras de Chivasso et se transmettre héréditairement aux chevaux blancs. Il l'appelle « hémorroïdes ».

En 1784, cette maladie des chevaux fit son apparition en Bresse. Le procès-verbal fut consigné en 1809 à l'école vétérinaire de Lyon par *Gollety Latournelle*. « Un étalon amené en Bresse était porteur d'un bouton noir au niveau de l'anus. Ce bouton s'étendit et occasionna la mort. Tous les poulains blancs de sa descendance furent atteints de la même maladie. Ceux d'une autre robe : poulains noirs, bais, gris rouan ou gris de fer, en furent indemnes. »

En 1806, *Laennec* (*Bulletins de la Faculté de Médecine*, 1806, publiés en 1812, n^o 2 et *Traité de l'auscultation médicale*, 1826, t. II, p. 26), distingue la mélanose de la matière noire pulmonaire. « La mélanose est une des espèces de cancer les moins communes. Elle existe sous quatre formes : enkystée, non enkystée, infiltrée dans les tissus ou déposée à leur surface. C'est la forme la plus grave du cancer. »

Il propose le nom de *mélanose*, d'après le caractère le plus évident : la coloration noire. Ce nom a prévalu, malgré les nombreuses dénominations qui furent employées dans la suite : *fungus mélanoïde* (Walther) ; *mélanosis pseudo-plastica* ou *tubercularis* (Mason, Good) ; *carcinoma melanodes* (Sundelin) ; *mélanome* (Carswell) ; *Schwarzwamm* ; *cancer mélané* (Alibert) ; *dégénérescence noire* (Breschet) ; *cancer anthracine* (Jurine) ; *Venenkrebs* (Schœnlein) ; *Pigmentkrebs* (Vogel, Eiselt).

Des observations nombreuses suivirent en effet le travail de Laennec. Elles furent publiées par *Dupuytren* (*Leçons orales*), *Cullen et Carswell* (*Trans. of the med. Ch. Soc. of Edinb.*, 1824), *Fawcington* (*Case of melanosis*, London, 1826), *Blasius* (*Klin. Zeit. f. Chir.*, Halle, 1836), *Delpech* (*Mém. des hôp. du Midi*, 1829, I, p. 454).

Des monographies et des thèses apportèrent leur contribution à l'étude de cette maladie. Ce sont celles de : *Breschet* (*Considérations sur une altération organique appelée dégénérescence noire*, *J. de Phys. de Magendie*, 1821, p. 354) *Pemberton* (*Obs. on the history, Pathology and Treatment of cancerous diseases*, London, 1858.)

Laurens d'Albi, thèse de Paris, 1833, *Lescroel Desprez*, thèse de Paris, 1831, *Saint-Lager*, thèse de Paris, 1850, *Bendz, J.-C.*, *Graefs und Walther J.* Bd 23, *Reuss* (*tentamen anat. path. de Melanosi*, Prague, 1833), *Rœmhild* (*De Melanosi*, Halle, 1833), *Sperber* (*De Melanosi*, Halle, 1843).

Les articles des dictionnaires mirent au point l'état de la question. Ce sont ceux de :

Cazenave. *Dict. de m.* en 30 vol. Adelon, Bécлар, 1839.

Heurtaux. Dict. des sc. méd.

Dezeimeris. Arch. de méd., 1829.

Trasbot. Dict. de m. et ch. et hyg. vétér.

Vogel. Pathologische Anatomie, Leipzig, 1845.

Les travaux des vétérinaires se multiplièrent sur cette maladie. Les plus importants sont ceux de *Noack*, *Trousseau* et *Leblanc*, *Trasbot*, *Gohier*, *Mérat*, *Chomel*, *Flandrin*, *Dupuy*, *Huzard*, *Bredin*, *Hurtel d'Arboval*, *Béhier*, *Halliday*. Ces auteurs admettent que la mélanose est l'apanage des chevaux à robe blanche. Elle est héréditaire de l'étalon à sa descendance. La coloration est due à une aberration de pigment et à son accumulation pathologique chez les sujets qui en manquent.

En même temps, paraissaient les premiers travaux relatifs à la mélanose de l'œil, ceux de : *Savenko* (Tentamen a. p. de melanosi. Petropoli, 1821), *Schier* (thèse de Berlin, 1826), *Zimmermann* (thèse de Strasbourg, 1828), *Rosenmuller*, *Schilling*, *Pruschka Reuss*; *Fritsch* réunit les mélanoses de l'œil jusqu'en 1843.

Bientôt parurent les premières analyses chimiques de *Thénard* et *Clarion*, *Melsens* (C. r. de l'Acad. des Sc., Paris, 1844, XIX, p. 1293-99, *Lassaigne* et *Baïrriel*, *Foy* (Arch. gén. de méd., t. XVII, p. 185), *Robin* et *Verdeil*, *Schultz* (ueber Entstehung der Melanosen, *Beit. z. phys. u. Path. Chemie*, 1843).

La nature de ces tumeurs, l'origine de leur pigment furent l'objet d'interprétations diverses : *Laennec* l'assimile au cancer et son opinion est admise par *Trousseau* et *Leblanc*, *Cruveilhier*. D'autres opinions se font jour :

Breschet fait dériver du sang la matière colorante des tumeurs mélaniques. « Le tissu de la tumeur n'est que la trame de l'organe où le sang s'est épanché. »

Les vétérinaires admettent que la coloration est due à une aberration de pigment et à son accumulation pathologique chez les sujets qui en manquent.

Heusinger (Untersuch. über die anormale Kohlen und

Pigment bild. in dem. menschl. Körper. Eisenach, 1823) admet une relation avec la séparation des graisses et identifie la pigmentation normale avec l'atrabile.

Virchow. (Die krankhaften Geschwülste, 1864-65, S. 272) dès 1843 admet que la mélanose ets une dyscrasie primitive qui augmente la malignité des tumeurs. Il n'admet pas que la matière colorante provienne d'extravasats. Le pigment est un produit de l'activité métabolique des cellules.

Déjà ont donc pris naissance les deux théories de l'*origine hématique* et de l'*origine cellulaire* du pigment.

C'est assise sur les données acquises par ces travaux de diverse nature, que les *tumeurs mélaniques* ont pris rang dans la pathologie.

PREMIÈRE PARTIE

ÉVOLUTION LOCALE DE LA TUMEUR MÉLANIQUE

Les tumeurs mélaniques affectent avec une prédilection spéciale l'*œil* et les *téguments*. Ce sont là les localisations classiques, indiscutées, de ces néoplasmes, que nous décrirons dans cette première partie. Nous verrons, au cours de l'étude de la généralisation, que l'on a décrit des tumeurs mélaniques primitives de beaucoup d'autres organes. L'étude et la critique de ces observations seront mieux placées dans la description des métastases.

Nous aurons donc en vue ici :

- 1° *Les tumeurs de l'œil;*
 - 2° *Les tumeurs de la peau et des muqueuses.*
-

CHAPITRE PREMIER

Tumeurs mélaniques de l'œil.

Ce sont les mieux connues des tumeurs mélaniques, au moins dans leurs manifestations cliniques et leur pronostic. Le magistral *Traité des tumeurs de l'œil* du professeur Lagrange ne laisse place pour aucune recherche personnelle. Aussi nous contentons-nous d'en tracer rapidement l'étude anatomique.

Les tumeurs mélaniques de l'œil constituent à elles seules plus de la moitié des tumeurs mélaniques primitives.

Leur siège se fait : dans le *tractus uvéal*, le plus souvent; exceptionnellement dans l'*orbite* ou au niveau de la *conjonctive*.

I. — LES TUMEURS MÉLANIQUES DU TRACTUS UVÉAL

Le tractus uvéal se compose essentiellement d'une tunique vasculaire : la *membrane iridochoroïdienne*, et d'un épithélium de revêtement : l'*épithèle pigmenté*. C'est dans les cellules pigmentées qui les constituent que l'on place ordinairement l'origine des tumeurs mélaniques de l'œil.

Ces tumeurs, développées pendant un certain temps à l'intérieur du bulbe, deviennent secondairement extra-bulbaires par infiltration et usure de la sclérotique, par

propagation le long des gaines vasculaires, du nerf optique, et vers le limbe sclérocornéen, envahissant secondairement l'orbite, les voies lacrymales.

Leur pronostic est très sombre. Fuchs admet que les sarcomes de l'iris et des procès ciliaires ont un pronostic relativement favorable, alors que le pronostic des tumeurs de la choroïde reste très sombre; les récidives et les métastases sont la règle. La statistique de Baudoin, inspirée par Lagrange, est un peu meilleure, puisque cet auteur a pu retrouver 12 guérisons constatées plus d'un an après l'intervention.

Lagrange estime à un quart le chiffre de succès définitifs pour trois quarts de morts par récurrence locale ou générale. Il ajoute que la statistique des cas opérés de sarcome mélanique de la choroïde serait certainement meilleure encore si l'intervention pouvait avoir lieu dans le premier stade de l'affection, avant la dissémination des éléments morbides hors de l'œil, et si, lorsque le chirurgien a dû intervenir tard, il avait toujours eu la précaution d'enlever tout le contenu de l'orbite, de façon à supprimer ainsi les récidives locales qui sont une grande cause de mortalité... Il faut donc baser la thérapeutique sur ces deux principes essentiels : 1° faire un diagnostic rapide et intervenir tant que la tumeur est encore bien enfermée dans l'œil; 2° exenterer l'orbite si l'on intervient à une époque où la dissémination de la tumeur paraît probable.

II. LES TUMEURS MÉLANIQUES DE L'ORBITE

Il peut y avoir :

1° Des tumeurs de l'œil propagées à l'orbite;

2° Des tumeurs développées primitivement dans le tissu orbitaire.

1° *Tumeurs de l'œil propagées à l'orbite.* — Les tumeurs mélaniques de la choroïde, abandonnées à leur évolution naturelle, finissent toujours par envahir l'orbite. C'est également dans l'orbite qu'elles récidivent après l'énucléation de l'œil. Les tumeurs mélaniques de l'œil sont donc destinées à devenir secondairement des tumeurs orbitaires.

La propagation se fait par destruction de la barrière scléroticale, soit le long des vaisseaux, soit par infiltration diffuse des cellules néoplasiques, à travers les lames de cette membrane.

Plus rarement, les tumeurs de l'orbite sont secondaires à des tumeurs de la conjonctive, des cavités voisines, ou sont le siège d'une métastase au cours d'une mélanose généralisée.

2° *Tumeurs primitives de l'orbite.* — Ces tumeurs sont rares. Elles donnent les signes ordinaires d'une tumeur orbitaire, jusqu'à ce qu'elles viennent apparaître et faire saillie sous la conjonctive, caractérisées par leur forme bosselée et leur coloration noire. Dans une phase ultime elles s'ulcèrent, bourgeonnent à l'extérieur, envoient des prolongements dans les fosses nasales, les sinus sphénoïdaux ou maxillaires. Souvent elles envahissent la base du crâne par la fente sphénoïdale ou en défonçant la paroi supérieure de l'orbite. Il se forme ainsi dans le crâne des tumeurs en connexion directe avec la tumeur primitive.

Ce qui caractérise l'évolution de ces tumeurs, c'est leur *bénignité relative*, qui peut être expliquée, d'après La-

grange, par ce fait que le pigment de ces tumeurs serait d'origine hématiche.

III. TUMEURS MÉLANIQUES DE LA CONJONCTIVE

Elles seront décrites au chapitre des « tumeurs des muqueuses ».

CHAPITRE II

Tumeurs mélaniques de la peau.

SOMMAIRE

Définition.

Etiologie. — Fréquence. Age. Sexe. Race. Siège anatomique.

Causes prédisposantes : le nævus ; autres néoplasies. Causes occasionnelles : traumatisme. Inflammation. Etat général.

Etude clinique. — 1° Phase de latence. 2° Début. 3° Période d'état. 4° Phase d'envahissement périphérique. 5° Phase d'infection ganglionnaire. 6° Généralisation.

Diagnostic.

Formes anatomiques et cliniques. — a) Tumeurs mélaniques des extrémités. b) Tumeurs mélaniques de la vulve, du pénis.

c) Tumeurs mélaniques de la région ano-rectale.

Définition.

Après l'œil, la peau est le siège le plus fréquent des tumeurs mélaniques.

Pendant longtemps ces tumeurs furent mal individualisées et l'on comprenait les tumeurs mélaniques dans un groupe commun à d'autres tumeurs cutanées. De Amicis les confondait avec les sarcomes télangiectasiques et cutanés érectiles qui en ont été séparés quand ils furent individualisés par la description de Kaposi sous le nom de *sarcome pigmenté multiple primitif de la peau*.

Les tumeurs mélaniques sont caractérisées par l'apparition, au niveau des téguments, d'un néoplasme de coloration noire, susceptible de s'étendre sur place, d'envahir les ganglions et de se généraliser dans tous les viscères.

Étiologie.

FRÉQUENCE

La peau est un des lieux d'élection comme siège primitif des tumeurs mélaniques, au même titre que l'œil, puisque la statistique d'Eiselt, qui porte sur 107 cas, comprend 47 tumeurs de l'œil et 40 tumeurs de la peau.

Elles constituent environ le tiers des cancers de la peau en général.

Nous avons pu en réunir un peu plus de 600 cas.

AGE

En règle générale, la mélanose cutanée est une affection de l'âge mûr et de la vieillesse, Mais elle peut être observée à tous les âges. Perrin trouve comme dates extrêmes 21 et 56 ans et comme moyenne 45 ans.

Renoul classe les tumeurs en sarcomes et épithéliomes, et trouve :

a) *Epithéliomes*. — Hommes : fréq. max., 31-40; âges extrêmes, 20-56; moyenne, 33. Femmes : fréq. max., 41-50; âges extrêmes, 31-68; moyenne, 49.

b) *Sarcomes*. — Hommes : moyenne, 38 ans. Femmes : moyenne, 45 ans.

Notre statistique personnelle comporte :

De 1 à 10 ans,	12 cas	9 hommes	3 femmes
11 à 20 —	21 —	12 —	9 —
21 à 30 —	88 —	58 —	30 —
31 à 40 —	97 —	48 —	49 —
41 à 50 —	117 —	56 —	61 —
51 à 60 —	135 —	72 —	63 —
61 à 70 —	79 —	39 —	40 —
71 à 80 —	34 —	17 —	17 —
81 à 90 —	2 —	1 —	1 —
585 cas			

Cela correspond à peu près à l'âge ordinaire des cancers apparaissant avec un maximum de fréquence entre 40 et 60 ans.

Il faut remarquer aussi la fréquence surprenante de ces tumeurs avant l'âge de 20 ans.

SEXE

Le sexe ne nous paraît pas avoir une grande importance. Perrin trouve ce cancer fréquent chez l'homme. Renoul avait observé 28 hommes et 39 femmes. Il admet que les tumeurs mélaniques sont plus fréquentes chez la femme, car il faut tenir compte, chez elle, de la congestion due aux organes génitaux, et qui influencerait sur le nævus qui en est le point de départ, comme sur tout organe vasculaire. notre statistique comprend :

Hommes	325
Femmes	275
600	

C'est-à-dire que les hommes sont atteints dans la pro-

portion de 54 p. 100 et les femmes dans celle de 46 p. 100. D'après le tableau que nous avons donné plus haut, où les âges sont indiqués, on voit que jusqu'à 30 ans l'homme est plus atteint. plus tard, les chances s'égalisent dans les deux sexes.

RACE

Du fait que les vétérinaires avaient constaté de la répartition presque exclusive de la mélanose chez les chevaux de robe blanche ou grise, on avait cru longtemps que les tumeurs mélaniques étaient l'apanage de la race blanche et que la coloration de la peau et des poils pouvait entrer en ligne de compte dans l'étiologie. En réalité il n'en est rien. L'affection atteint sans prédilection spéciale les bruns et les blonds et la mélanose a été constatée et signalée plusieurs fois chez des nègres (Taylor, Gilkreest, Montgomery, Morestin).

SIÈGE ANATOMIQUE

Renoul admet que, chez les femmes, la localisation à la face est plus fréquente. Chez l'homme, la localisation serait plus souvent le cou, la nuque, le tronc et les membres.

Nous n'avons pas recherché l'influence du sexe. Les régions sont atteintes dans la proportion suivante :

Face.....	182
Cou, poitrine, abdomen, dos.	149
Membres supérieurs.....	68
Membres inférieurs	214
	613

Nous aurons à donner le détail de cette statistique,

mais on remarque que les régions les plus atteintes sont les membres inférieurs et la face.

CAUSES PRÉDISPOSANTES

a) *Le nævus*. — Il a toujours été considéré comme le point de départ habituel des tumeurs mélaniques. En 1908, Wardrop signale le premier la dégénérescence mélanique d'un nævus chez une fillette de 12 ans; puis d'autres observateurs vinrent confirmer cette étiologie (Lawrence, Norris, Breschet). Les thèses de Schilling et de Williams apportent des documents. Alibert cite plusieurs observations de mélanose généralisée consécutive à un nævus. Ces faits étaient sans doute passés inaperçus, car, dans son article du *Répertoire général de médecine*, Cazenave, rappelant qu'il a observé 3 cas de mélanose débutant par des nævi, dit que « ce cas doit se présenter fréquemment, mais qu'il n'attire pas l'attention ». Béhier et Bégin en observent des cas, et Bégin exprime son opinion sur les nævi. « Lorsqu'ils existent depuis quelque temps, qu'on les irrite à diverses reprises, qu'on multiplie d'infructueuses tentatives pour les détruire, il est utile de faire remarquer qu'alors la matière cancéreuse semble s'y développer. » Quelques observations analogues sont publiées par Coelen, Behrend, Tröltsch. Mais c'est Paget (1863) surtout qui insiste sur cette notion étiologique. « Parmi les cancers cutanés mélaniques, plus de la moitié sont en relation avec des nævi. Il y a, dans cette affection congénitale, une prédisposition spéciale. » Il émet la règle : « Si une tumeur se développe sur un nævus, il faut penser au cancer mélanique. »

L'année suivante, Pemberton apporte 34 cas de tumeurs cutanées mélaniques, dont 15 proviennent de nævi.

Ce fait devient alors une notion admise par tous, confirmée par les observations nombreuses de Thompson, Bryant, Billroth, Langenbeck, S. Wilks, Virchow, et dès lors commence la phase des discussions histologiques dont nous aborderons ailleurs l'étude.

Renoul établit que le nævus crée bien une prédisposition réelle. En comparant les âges où la tumeur s'est montrée primitive et ceux où elle s'est développée sur un nævus, il trouve :

Age des tumeurs primitives : 51-60 ans;

Age des tumeurs développées sur des nævi : 31-40 ans.

Il conclut que le nævus rend plus précoce l'apparition des tumeurs mélaniques.

Les thèses de Delisle et de Dorson, les travaux d'Eve ajoutent quelques documents aux données établies par le travail de Renoul.

On admet généralement que les nævi vasculaires dégénèrent rarement (Virchow) et que cette transformation maligne se fait presque exclusivement sur des nævi pigmentés.

b) *Autres néoplasies*. — Audry (de Toulouse) appelle l'attention, dans la thèse de Fortin, sur la prédisposition que crée le lentigo, et appelle les tumeurs pigmentées qui en dérivent : lentigo malin des vieillards.

L'influence des verrues pigmentées est fréquemment signalée.

De même, on voit évoluer fréquemment des tumeurs mélaniques sur des néoplasies restées longtemps bénignes et que l'on avait appelées mélanomes bénins.

La transformation maligne des nævi et d'autres productions d'apparence bénigne est évidente et nous l'avons trouvée signalée dans un quart des cas. Mais nous avons été frappé d'une chose : c'est qu'on attribue trop volontiers le terme de *nævus*, *mole*, *male*, à toute néoformation cutanée pigmentée. De plus, l'origine congénitale de ces tumeurs est loin d'être démontrée. Elle est signalée dans quelques cas; dans d'autres, on note simplement que le malade avait toujours constaté la présence d'un nævus; mais nous avons trouvé aussi un très grand nombre de cas où l'on signale formellement qu'à la suite d'un traumatisme est apparue une petite tache noire ressemblant à un nævus, qui pendant plusieurs mois, plusieurs années, reste stationnaire, avant de subir, à la suite d'irritations répétées, de cautérisations intempestives ou même sans cause connue, une transformation maligne et d'évoluer alors rapidement. Ceci se passe comme s'il y avait, dans cette néoformation en apparence bénigne, l'inclusion d'un germe infectieux atténué, susceptible de prendre à un moment donné, sous une influence quelconque, une « *reviviscence* ».

CAUSES OCCASIONNELLES

a) *Influence du traumatisme*. — Les cas sont nombreux où son influence est évidente, où le traumatisme a été suivi de la tumeur immédiatement, ou bien a donné lieu à une néoformation locale dont l'évolution devient maligne, après une phase plus ou moins longue de bénignité.

Un traumatisme accidentel peut occasionner la transformation maligne d'un nævus : un malade de Rey avait

vu dégénérer un nævus écorché par un éclat d'obus; Pemberton, Wagner, Tietze, de Beurmann rapportent des cas où un nævus de la face fut écorché par le rasoir.

De même le traumatisme habituel qui crée une irritation répétée peut favoriser la transformation maligne d'un nævus. Dans un cas de Rothacker, un nævus du dos était irrité par le frottement des bretelles; dans les cas de Benzler, Kawka, par des bretelles d'équipement militaire; dans les cas de Busch, Nepveu, par le frottement du pantalon; dans les cas de Lassar, Jaunes, par un busc de corset; et dans le cas de Haushalter par le frottement d'un cordon de jupon.

Sans qu'il y ait auparavant de nævus, un traumatisme peut être suivi immédiatement d'une tumeur mélanique. Un malade d'Eve s'était blessé au pied sur la plage; d'autres tumeurs furent consécutives à une blessure par un clou de la chaussure (Peulevé, Bennett, Lancereaux, Caubet, Jamieson, Legros Clark, Snow, Jaboulay, Gangolphe, *in* thèse de Charidimos Risos); d'autres fois, la tumeur succède à une plaie contuse par écrasement (Kyrle, Imbert et Dugas, un cas personnel), par morsure (Bruns, Maupin).

Il est loin d'être rare aussi qu'un traumatisme chirurgical ou prétendu tel (cautérisations, caustiques, excision parcimonieuse) devienne l'occasion de la transformation d'un nævus jusque-là bénin.

b) *Influence de l'inflammation.* — Très souvent elle a été mise en évidence, et les cas sont nombreux où une tumeur mélanique s'est installée sur un panaris d'apparence banale (Hutchinson, Barette), sur une gelure (Bendz) ou à l'occasion d'un durillon forcé (Hallopeau),

d'un ongle incarné (Morestin, Perrin, Ebermann); d'une brûlure, de l'inclusion d'un corps étranger, écharde sous-unguéale (Vazeilles, Duplay, Hallé).

Toutes les tumeurs mélaniques cependant n'ont pas une origine nævique, traumatique ou inflammatoire. Très souvent elles sont *primitives*, se développent pour ainsi dire spontanément, sans que leur venue soit annoncée par un élément cutané quelconque (Sergent, Ravenna).

c) *Influence de l'état général.* — Il est difficile de l'établir de façon certaine. Il est probable cependant que toutes les causes de débilité interviennent là comme dans toute infection et comme dans le cancer en général, en créant un terrain prédisposé. Nepveu rapporte l'observation d'un malade porteur d'un nævus dont la transformation maligne se fit dans une phase de débilité extrême, au moment du siège de Paris. Virchow croit que les fièvres éruptives créent une prédisposition spéciale et signale une observation où la tumeur était apparue dans la convalescence d'une variole.

Étude clinique.

La tumeur mélanique est caractérisée par son développement sur une néoplasie longtemps bénigne, son installation, l'envahissement périphérique de la peau, l'infection ganglionnaire rapide et la généralisation.

Nous décrirons donc :

- 1° Une phase de latence;
- 2° Une période de début ;
- 3° Une période d'état;
- 4° Une phase d'envahissement local;
- 5° Une phase d'infection ganglionnaire.

La généralisation sera traitée dans la troisième partie de ce travail.

1° PHASE DE LATENCE. — C'est la période pendant laquelle le nævus, que nous appellerons mélanome bénin pour ne rien préjuger de sa nature, depuis la naissance ou depuis le moment où il a fait son apparition, reste stationnaire au point de vue anatomique et ne se manifeste par aucun trouble fonctionnel. Cette phase peut être de quelques mois, de plusieurs années; un véritable nævus peut ne dégénérer qu'à un âge avancé. Il n'est pas exceptionnel de voir, à l'occasion de traumatisme ou sous une influence saisonnière, ce mélanome augmenter un peu de volume, s'entourer d'une zone inflammatoire, occasionner un prurit léger; puis tout rentre dans l'ordre. Les mêmes phénomènes se reproduisent plusieurs fois aux mêmes saisons, ou à l'occasion de nouveaux traumatismes, pour aboutir finalement à une dégénérescence maligne.

Cette phase de latence peut d'ailleurs manquer et la tumeur se développer immédiatement et primitivement à l'occasion d'une plaie contuse, d'un panaris, d'une piqûre.

2° PÉRIODE DE DÉBUT. — Très souvent la transformation maligne du nævus est annoncée par des symptômes subjectifs comme si des phénomènes inflammatoires apparaissaient. C'est ordinairement une sensation de picotement, de démangeaison, d'ardeur, qui incite le malade à se gratter. D'autre fois, c'est une sensation plus violente de piqûre, de morsure. En même temps, un peu de rougeur de la peau apparaît à la périphérie du nævus. Celui-ci subit alors une transformation locale; ou bien sa sur-

face reste unie et intacte, mais il s'étend à la périphérie et envahit en étendue la peau avoisinante ; il se surélève. Ou bien, sur une surface dans son ensemble d'aspect intact apparaît en un point une petite élevation qui, en même temps qu'elle s'étend, envahissant la surface du nævus, se surélève.

Si elle n'est pas ulcérée, cette tumeur localisée s'étend lentement et met plusieurs années à envahir toute une *plaque nævique*. Si, au contraire, le nævus est irrité, ulcéré, rapidement, en quelques mois, toute la surface dégénère en masse et s'entoure d'une zone piquetée de noir, traduisant l'envahissement de la peau voisine : ce mélanome bénin est devenu une tumeur mélanique.

Lorsque la tumeur congénitale est pédiculée, ce qui s'observe parfois, le néoplasme débute à son extrémité libre sous forme de grains colorés qui grossissent en respectant quelque temps le pédicule (G. Michel).

Les tumeurs primitives apparaissant sur un tégument libre de tout élément cutané, débutent de façon un peu différente. Une petite élevation vient faire saillie sous la peau. Elle est du volume d'une tête d'épingle ; rapidement elle s'accroît, l'épiderme s'amincit au-devant d'elle et laisse voir par transparence sa coloration noire.

D'autres fois encore c'est sur une ulcération traumatique, sur un panaris, que débute la tumeur. Le premier symptôme est l'apparition au pourtour de l'ulcération d'un liséré noir qui l'encercle : l'ulcération est bordée de noir. Ces bords se surélèvent, s'éversent pour constituer la tumeur définitive.

3° PÉRIODE D'ÉTAT. — La tumeur, une fois constituée, se présente avec les caractères suivants :

Elle est, le plus souvent, unique. Plus rarement, il existe d'emblée plusieurs tumeurs.

Le *volume* est très variable; la tumeur est du volume d'un pois, d'une noisette, d'une noix. D'autres fois, elle est étendue en surface et peut atteindre des dimensions considérables : 23 centimètres dans un cas de Capitan. Il faut signaler un fait important, sur lequel nous reviendrons, c'est qu'un *nævus en apparence bénin peut être déjà une tumeur mélanique maligne, et s'accompagner de ganglions néoplasiques volumineux*.

La *forme* de la tumeur varie suivant la façon dont s'est fait le développement : parfois c'est une plaque surélevée; plus souvent c'est une tumeur sessile ou pédiculée. En général, cette tumeur est champignonnée : les bords surélevés et éversés ont renflé en capuchon l'extrémité libre, qui est unie aux téguments par un pédicule court et large. Dans certaines régions, à la plante du pied particulièrement, la tumeur revêt de préférence une forme ulcéreuse, cratériforme, simulant un mal perforant plantaire.

La *couleur* est variable; en général une petite tumeur mélanique est d'emblée franchement noire, ou mieux d'un beau bleu violacé; parfois elle n'est pas uniformément noire, mais marbrée de stries blanches. Ce qu'il faut bien savoir, c'est que la nature mélanique ne s'impose pas toujours par la couleur. C'est ainsi qu'une tumeur développée sur un panaris ne se manifeste souvent que par un liséré noir qui borde le bourrelet périphérique de bourgeons néoplasiques; de même, une ulcération néoplasique de la plante peut être à peu près dépourvue

de coloration noire et s'accompagner cependant d'une adénite inguinale franchement mélanique (obs. VIII).

La *consistance* est ferme, élastique, quand la tumeur est petite, sessile; elle est parfois pseudofluctuante quand la tumeur est étendue en surface.

Tout autour de la tumeur, au moins à cette période, la peau est souple. La tumeur est mobile sur les plans sous-jacents.

La peau qui la recouvre, tant qu'elle n'est pas ulcérée, est lisse, unie, couverte parfois de fines squames.

A cette période, les *symptômes fonctionnels* sont à peu près nuls. L'état général reste bon. Seules quelques douleurs excruciantes peuvent accompagner l'installation du néoplasme. Mais ceci est l'exception. Presque toujours la tumeur mélanique est d'une *indolence* remarquable.

A cette phase déjà la tumeur est susceptible de *transformations* qui la compliquent : elle peut s'ulcérer, sup-purer, devenir le siège de graves hémorragies.

L'*ulcération* s'étend en surface, devient fongueuse, bourgeonnante, laisse suinter un liquide puriforme noirâtre qui tache en bistre les pièces de pansement. Son odeur est fade, parfois horriblement fétide. Parfois cet ulcère se recouvre d'une croûte gris noirâtre.

Les *hémorragies* apparaissent au moindre contact et se renouvellent de même. Elles sont en général extrêmement abondantes, profuses et créent un état d'anémie souvent prononcé.

4° PHASE D'ENVAHISSEMENT PÉRIPHÉRIQUE. — A une période quelconque de son évolution, la tumeur mélanique peut envahir les téguments voisins, mais c'est surtout lors-

que l'ulcération s'est faite que cet envahissement local se précipite; la tumeur envahit les téguments en surface et s'étend en profondeur.

a) *Envahissement en surface.* — Au pourtour de la tumeur originelle la peau est envahie de façon plus ou moins précoce. Ce peut être une coloration bronzée diffuse de la peau, se montrant sur un fond rosé inflammatoire, ou bien c'est un piqueté noir de grains arrondis du volume d'un grain de mil, d'une tête d'épingle, d'un pois, criblant la peau autour de la tumeur, « comme si, prenant pour cible la tumeur primitive, on avait tiré un coup de fusil chargé de plombs variés » (Jaboulay).

b) *Envahissement en profondeur.* — Il est en général tardif. Très longtemps, en effet, la tumeur est mobile sur les plans sous-jacents; l'aponévrose constitue une barrière à l'envahissement. Quand celui-ci a débuté, il s'étend rapidement. La matière mélanique s'infiltré entre les aponévroses et les fibres musculaires en longues trainées noires, dont la diffusion et l'étendue ne permettent plus d'espérer l'extirpation du néoplasme.

5° PHASE D'INFECTION GANGLIONNAIRE. — Cet envahissement est *précoce* et manque rarement. Le ganglion envahi est souvent unique, au début, parce qu'il est le premier relai qui limite pour un temps l'infection. Mais plus fréquemment il existe une masse ganglionnaire volumineuse, trop volumineuse, semble-t-il, pour une néoplasie souvent minime. A tel point que fréquemment c'est la tumeur ganglionnaire qui attire l'attention du malade et qu'il faut en chercher le point de départ pour découvrir une petite tumeur mélanique dont le malade ne s'inquiète

tait pas. Nous insistons même sur ce fait signalé par Michel : « *Le nævus d'apparence non maligne peut donner une mélanose ganglionnaire avec généralisation et mort à bref délai* », parce que, dit Michel, « la zone embryonnaire sous-épidermique peut se transformer directement en mélanosarcome ». Ceci explique que l'on ait pu décrire des tumeurs mélaniques primitives des ganglions (Cornil et Ranvier, Léger et Petel, Berger, Sabatier, Fauvel). Nous avons eu deux fois l'occasion d'observer des tumeurs mélaniques de ce genre :

Dans le premier cas un malade était porteur d'une volumineuse adénite sous-pectorale. C'était un cancer de coloration gris verdâtre, qui, histologiquement, se rapprochait des tumeurs mélaniques. On ne put trouver comme point de départ qu'une verrue de la main de coloration foncée, verdâtre.

Dans le second cas, absolument superposable, il existait dans la région sous-pectorale une adénite mélanique et une recherche méthodique ne put faire découvrir qu'un nævus pigmenté banal de la main et quelques autres nævi semblables au niveau du dos.

La tumeur ganglionnaire est formée de ganglions durs, élastiques, mobiles. A un stade ultime, ils s'agglomèrent en une masse unique, soulèvent la peau qu'ils distendent, à laquelle ils adhèrent et sous laquelle on reconnaît leur nature mélanique à la coloration bleu qu'ils offrent par transparence; puis la peau s'amincit, s'ulcère, et la tumeur ganglionnaire s'ouvre en une masse fongueuse, noirâtre, végétante, donnant issue à un liquide sombre, d'odeur fade ou fétide, franchement purulent dans les cas où la tumeur cutanée primitive est ulcérée et infectée.

Il existe souvent, reliant la masse ganglionnaire à la tumeur primitive, une *lymphangite cancéreuse* d'une im-

portance remarquable, au point de former, tout le long du membre, un chapelet continu de nodosités variant du volume d'un pois à celui d'une noix, dessinant sous la peau une traînée bleue dans les points où le lymphatique est superficiel (Ozenne, Pringle). Ceci est important à connaître, car il peut devenir utile de faire, au cours d'une intervention, l'ablation en masse de cette traînée lymphatique.

Nous résumons les caractères de cette infection ganglionnaire en disant qu'elle existe presque toujours, bien qu'elle passe souvent inaperçue, ce qui le prouve c'est la fréquence des récives ganglionnaires rapides après ablation de la tumeur, alors qu'aucun ganglion n'avait été perçu assez nettement pour nécessiter une extirpation. Nous nous élevons contre l'opinion de Clauzel. Pour lui, « l'infection ganglionnaire manque souvent; elle existe dans l'épithéliome, mais manque dans le sarcome ». Nous admettons, au contraire que cette distinction entre sarcome et épithéliome est artificielle et très discutable et que, quelle que soit la variété anatomique dans laquelle on tente de classer la tumeur, *l'infection ganglionnaire est de règle, généralement précoce.*

6° PHASE DE GÉNÉRALISATION. — Longtemps la barrière ganglionnaire limite l'infection, mais, soudain, à l'occasion d'un traitement intempestif, d'une cause traumatique ou inflammatoire, ou d'une cause générale : surmenage, se manifestent les premiers signes d'une généralisation dont l'évolution est extrêmement rapide.

La mélanose généralisée est décrite dans la troisième partie.

Diagnostic.

Le diagnostic d'une tumeur cutanée mélanique est, en général, facile lorsque la lésion est bien caractérisée par la formation rapide d'une tumeur de coloration franchement noire, environnée parfois d'un cercle de satellites, accompagnée d'une adénopathie. Cependant, au moment où il importe le plus de faire un diagnostic, c'est-à-dire au début, alors que la tumeur, encore au stade de développement sur place, peut être enlevée chirurgicalement, avec espoir de longue survie, le diagnostic peut présenter de grandes difficultés. Quels sont les symptômes qui indiquent la transformation d'un nævus, ou plutôt d'un mélanome bénin en tumeur mélanique ?

a) *L'augmentation de volume.* C'est, en général, le premier signe. Lorsqu'un élément cutané de coloration noire augmente de volume en peu de temps, la transformation néoplasique est probable. L'extension progressive en surface ne semble pas un signe suffisant pour affirmer cette transformation, à moins que sur cette surface en voie d'extension ne se développe un élément saillant augmentant de volume rapidement.

Mais l'augmentation de volume n'est pas un signe absolument constant. On a signalé maintes fois et nous en avons parlé déjà, des cas où le nævus en apparence banal s'accompagnait d'une adénite néoplasique franchement mélanique.

b) *Les signes fonctionnels.* — Souvent au début de la transformation maligne apparaissent, au niveau de la

néoformation quelques signes subjectifs : *prurit*, *picotements*, *douleurs* parfois excruciantes, qui semblent traduire des phénomènes inflammatoires. Ces signes sont suivis de près, en général, par une augmentation rapide de volume. Mais ceci n'a rien d'absolu et, dans quelques cas, ces phénomènes inflammatoires se produisent à plusieurs reprises, sous des influences diverses, parfois saisonnières et disparaissent bientôt complètement.

c) *L'envahissement ganglionnaire*. — C'est un signe parfois très précoce, qui attire souvent seul l'attention; à l'occasion de cette adénopathie, un examen minutieux des téguments permet de trouver une petite tumeur mélanique bien caractérisée, parfois une simple tache mélanique d'apparence bénigne.

Plus tard, le diagnostic est facile, mais la situation de la tumeur en certaines régions lui imprime souvent des caractères spéciaux qui permettent de la confondre avec d'autres affections. C'est ainsi qu'à la plante du pied, une tumeur mélanique, en général peu colorée, est confondue souvent avec un *mal perforant* ou un *durillon forcé*; aux orteils, avec une *gangrène*, car elle simule une gangrène diabétique, avec un *onyxis syphilitique*; il est très difficile, enfin, de dépister sur un *panaris*; sur un *ongle incarné* d'apparence banale, les premiers signes d'une transformation mélanique qui se manifeste par un bourrelet noir à la périphérie de la plaie.

Ailleurs, une tumeur mélanique peut simuler à s'y méprendre un *angiome* ou plutôt un angiosarcome. Nous avons observé un cas où le diagnostic d'angiome paraissait évident. La tumeur était étendue en surface, sous-cuta-

née plutôt que cutanée. Sa surface large comme une paume de main transparaisait en bleu sous la peau, tigrée de petites taches noires qui semblaient des dilatations vasculaires. Cependant la possibilité d'une tumeur mélanique avait été soupçonnée, parce que ces nodules noirâtres ne s'effaçaient pas à la pression, le développement qui s'était fait depuis quelques mois, peut-être sur un angiome véritable, s'accompagnait de troubles sérieux du côté de l'état général : amaigrissement, inappétence ; et des ganglions existaient dans les deux aisselles. L'opération, l'évolution et l'examen histologique confirmèrent le diagnostic de tumeur mélanique.

Le *mycosis fungoïde* ressemble un peu à un néoplasme inélanique, par sa coloration violacée ; mais celle-ci est plus uniforme, plutôt rouge que noire ; bientôt cette tumeur prend une consistance molle.

Certains éléments du *xéroderma pigmentosum* ont l'apparence de tumeurs mélaniques. Mais cette affection, peut-être de nature voisine de la mélanose, est bien caractérisée par son apparition chez des sujets jeunes et la présence des autres éléments cutanés disséminés : verrues, nævi, lentigo, dilatations vasculaires.

Quelques affections de la peau, *xanthome tubéreux*, *tuberculose verruqueuse*, revêtent parfois une coloration foncée ; mais le diagnostic ne doit pas s'égarer. Il suffit d'avoir vu l'un ou l'autre pour éviter une erreur.

Beaucoup plus fréquemment des *infiltrations hémorragiques*, des concrétions traduisant une hémorragie récente, colorées en noir et couvrant une néoformation cutanée, font soupçonner la nature mélanique de la tumeur. Nous avons vu plusieurs cas où le diagnostic était hési-

tant de ce fait (botryomycome, molluscum), et où l'examen histologique seul permet d'éliminer la mélanose.

Enfin, assez fréquemment, la nature mélanique d'un *cancer de la peau* est méconnue parce que la coloration noire est masquée ou peu nette et le diagnostic se confirme par la présence de ganglions nettement mélaniques ou par l'examen histologique.

Il faut faire une place à part, dans ce diagnostic, à d'autres cancers pigmentés de nature mal déterminée, en particulier au *cancer vert* d'Aran qui se rapproche de la mélanose par son évolution anatomique et clinique et n'en diffère que par la coloration verte de la tumeur, des ganglions et des métastases. Nous avons observé et publié un cas où une tumeur ganglionnaire de l'aisselle présentait à la coupe cette coloration verte. Elle présentait à travers la peau une coloration grisâtre qui avait fait penser à la mélanose. Aucun élément cutané ne fut trouvé comme point de départ, si ce n'est une verrue du poignet, d'apparence banale, mais de coloration gris verdâtre. L'évolution fut rapide; le malade succomba en quelques mois à la généralisation. L'examen histologique montra exactement les caractères des tumeurs mélaniques, sauf que les grains de pigment présentaient une coloration « or vert ». Probablement, il s'agissait ici d'une affection très voisine de la mélanose.

Nous n'avons en vue que le diagnostic du néoplasme primitif. Celui des tumeurs cutanées de généralisation, d'abord profondes et incolores, puis progressivement superficielles et noires, peut présenter des difficultés que nous n'avons pas à envisager ici.

Nous résumerons donc le diagnostic en disant que : La transformation maligne d'un élément cutané jusque-là bénin est annoncée par l'augmentation de volume, les signes subjectifs, l'engorgement ganglionnaire. En présence d'un néoplasme cutané, il faut toujours soupçonner la nature mélanique et en rechercher les signes.

Formes anatomiques et cliniques.

Certaines formes de mélanose méritent une description spéciale par leur allure clinique, par les caractères spéciaux que leur imprime leur siège anatomique, et les résultats thérapeutiques que leur localisation permet d'obtenir.

Aussi, aborderons-nous dans une étude plus spéciale les tumeurs mélaniques des *extrémités*, celles des *organes génitaux externes* et celles du *rectum*.

A. TUMEURS MÉLANIQUES DES EXTRÉMITÉS. — Elles sont d'une fréquence relativement considérable, puisque les tumeurs mélaniques du pied constituent à elles seules le quart des tumeurs mélaniques de la peau.

Nous en avons réuni 168 cas, parmi lesquels 140 sont des tumeurs du pied, 28 des tumeurs de la main.

Leur localisation exacte est la suivante :

Au pied :

Talon et plante.....	51 cas
Orteils	64 —
Gros orteil	25 cas
2 ^e —	2 —
3 ^e —	5 —
4 ^e —	7 —
5 ^e —	3 —

400	51	Interstice entre le 1 ^{er} et le 2 ^e orteil		41 cas..
—	—	2 ^e et le 3 ^e	—	2 —
—	—	3 ^e et le 4 ^e	—	3 —
—	—	4 ^e et le 5 ^e	—	1 —

Dos du pied ou localisation imprécisée.. 25 cas

A la main : la main droite est plus fréquemment intéressée et les doigts atteints sont, d'après la fréquence :

Doigts 23 cas

Pouce..... 10 cas

Index..... 4 —

Médus. 1 —

Annulaire..... 1 —

Auriculaire..... 2 —

Localisation imprécise.... 5 —

Dos de la main ... 5

Le sexe masculin est le plus atteint, dans la proportion de 54 p. 100. Nos résultats ne concordent pas avec ceux de Nicolas du Plantier, qui trouve les tumeurs des doigts deux fois plus fréquentes chez la femme et attribue ce fait à la fréquence chez elle des traumatismes au cours des travaux de couture. Nous avons trouvé, au contraire 13 tumeurs mélaniques des doigts chez l'homme; 9 chez la femme.

C'est pour cette localisation que l'influence d'un *traumatisme* ou d'une *inflammation* semble jouer de façon la plus évidente le rôle d'une cause prédisposante ou occasionnelle. Dans l'ouvrage de Bashford, on trouve que Beaumont a noté la fréquence des tumeurs mélaniques du pied chez les Papuans. Taylor, Montgomery, Gilkreest, Morestin en ont observé chez les nègres, et, dans quelques observations, on signale que le malade allait nu-pieds (Leri, Hallopeau et Gairdner, Eve). La piqûre par

un clou de la chaussure est invoquée comme cause occasionnelle dans les observations de Peulevé, Bennett, Lancereaux, Caubet, Jamieson, Legros Clark, Snow, Jaboulay, Gangolphe (thèse de Charidimos Risos), et dans plusieurs de nos observations personnelles. Un malade d'Eve s'était blessé le pied sur la plage; d'autres fois le malade incrimine une blessure du bord du pied par une chaussure trop étroite (Benett, Gangolphe), ou bien c'est une plaie contuse par écrasement qui a été suivie immédiatement de la tumeur (Nieberg, Imbert et Dugas, Kyrle, observation personnelle).

D'autres fois, l'apparition de la tumeur suit de près une plaie inflammatoire; un ongle incarné (Morestin, Perrin, Ebermann), un panaris ou un onyxis (Hutchinson), une gelure (Bendz), un durillon forcé (Gangolphe).

Beaucoup plus rarement en ce point que dans les autres régions, la tumeur se développe sur une tache mélanique préexistante (Perrin, Ebermann, Rose, Wagner, Fordyce, Fischer, Gluge).

La *symptomatologie* ne diffère de celle des tumeurs de la peau en général que par l'absence de nævus préexistant. Cependant il n'est pas rare de voir apparaître à la suite d'une plaie contuse (écrasement d'un orteil) une petite tache noire qui longtemps reste stationnaire et prend, après plusieurs années, un accroissement de volume soudain et une évolution maligne rapide. Ailleurs, on voit un panaris traîner en longueur, la plaie qui a donné issue au pus s'élargit, ses bords s'éversent et prennent une coloration noire : *panaris mélanique d'Hutchinson*.

A la plante et au talon, la tumeur débute presque toujours par une ulcération dont les bords sont noirs, s'éver-

sent bientôt en formant une surface bourgeonnante noirâtre, champignonnée, plus large que le pédicule court et trapu qui l'attache à la peau.

Le *diagnostic* est donc, au niveau des extrémités, particulièrement difficile: La tumeur ressemble à un *panaris*, à une *gelure*, à un *ongle incarné*, à un *onyxis* et il faut penser à la mélanose lorsqu'on constate, au niveau d'un panaris d'allure trop chronique, dont les bords bourgeonnent de façon exubérante et deviennent fongueux, noirâtres.

Au niveau des orteils et dans le sillon interdigital, la tumeur ressemble étrangement à une *gangrène*, surtout à la gangrène diabétique. L'examen des urines, la recherche des ganglions seront les deux éléments fondamentaux du diagnostic.

Au talon et à la plante, c'est avec le *mal perforant plantaire*, un *durillon forcé* que la confusion sera facile, au début surtout, quand l'ulcération néoplasique est peu colorée et n'est pas bourgeonnante, éversée. La recherche des ganglions est d'un grand secours, mais il n'est pas rare de trouver à l'occasion d'un durillon forcé ou d'un ulcère mélanique des ganglions inguinaux, plus inflammatoires cependant. C'est lorsqu'on trouve à la plante du pied une ulcération néoplasique, même non colorée, accompagnée d'une masse ganglionnaire inguinale, que l'on doit songer le plus à la mélanose.

Il nous a paru intéressant de chercher quel est le pronostic opératoire de ces tumeurs des extrémités, parce qu'il semble que par une opération radicale : amputation d'un doigt ou d'un orteil, on puisse obtenir des résultats spécialement favorables. Nous aborderons ce point à l'étude du traitement en général.

B. TUMEURS MÉLANIQUES DE LA VULVE. — Elles offrent peu de particularités. Cependant elles ont fait l'objet d'études d'ensemble de la part de Fischer (1881), Torggler (1897), Franke (1898), Rosenbaum, Meyer, Hinselmann (1908), qui ont précisé les caractères cliniques et établi les résultats opératoires. C'est pour cela qu'il convient de les étudier plus spécialement.

Elles sont très rares, mais constituent une part importante parmi les tumeurs de la vulve : 38 p. 100, Torggler; 40 p. 100 Hinselmann.

Nous avons pu en réunir 57 observations dont le siège primitif était :

Le clitoris	13 fois
La vulve (sans désignation plus précise)	42 —
Les grandes lèvres	15 —
Les petites lèvres	41 —
L'urètre	2 —
L'orifice vaginal	4 —

Elles apparaissent à un âge avancé : les malades ont dépassé généralement la ménopause. L'âge moyen est, en effet, 55 ans, et les extrêmes 29 et 81 ans.

La *multiparité* constituerait, pour Hinselmann, une cause prédisposante, car elle augmente la pigmentation vulvaire; pour les mêmes raisons, il admet que l'irritation chronique crée une prédisposition. Par contre, il nie l'influence prédisposante du *nævus*, qu'il n'a trouvé que dans 2 p. 100 des cas.

Dans 2 cas, la tumeur s'installa à l'occasion d'un *traumatisme* (chute sur une branche, frottement sur un banc de lit).

La *symptomatologie* est banale. La tumeur unique ou

environnée de satellites a le volume d'une noisette (Terrillon, Piollet), d'une noix (Fischer, Langsdorf), d'un œuf d'oie (Müller) et même d'un poing (Goth. Hœckel). Elle est généralement arrondie, régulière, fréquemment *pédiculée* (Poisson). Elle s'ulcère tardivement. Alors elle devient le siège d'un suintement fétide et de fréquentes hémorragies. Elle s'accompagne de symptômes fonctionnels, *de douleurs* parfois minimes : simple démangeaison, d'autres fois extrêmement vives, ardentes, particulièrement accusées et précoces dans les tumeurs du clitoris. Quand la tumeur siège au niveau de l'urètre, *la douleur à la miction* est le premier signe (Maas).

Les ganglions existent presque toujours dans l'aîne *des deux côtés* et dans la fosse iliaque. Ils sont envahis de façon très précoce. Dans 2 cas (Jahn, Torggler), il formèrent par infection secondaire un adéno-phlegmon.

Le *diagnostic* semble facile. Les auteurs signalent cependant le diagnostic différentiel avec l'ulcère variqueux, l'ulcus rodens, l'ulcère phagédénique, l'éléphantiasis, les ulcérations syphilitiques ou tuberculeuses, le cancer hémorragique.

Les *résultats opératoires* seront donnés au chapitre du traitement.

C. TUMEURS MÉLANIQUES DU PÉNIS. — Elles sont très rares. Nous n'en avons trouvé que 13 cas de Golding Bird, Tédénat *in* Calmels, Holmes, Cruveilhier, Damaschino *in* Thuau, Fischer, Pearce Gould, Key, Kocher, Martina, Payr, Peulevé, Queyrat.

Leur *étiologie* ne semble pas avoir de rapport avec la vie génitale, puisque l'âge moyen où elles sont constatées

est 50 ans. Les âges extrêmes sont 24 et 75 ans. Le plus souvent, on signale que le malade était porteur d'une tache mélanique préexistante de quelques années, mais jamais congénitale : le malade de Cruveilhier avait, depuis neuf ans, une tache noire qui prit tout d'un coup un développement rapide. Dans le cas de Pearce Gould, la petite tumeur augmentait progressivement de volume et s'entourait de satellites depuis cinq ans. Le malade de Martina avait, depuis deux ans, au niveau du prépuce, une tache pigmentée.

Le *siège* est variable : sur le prépuce (Martina) ; sur le gland (Payr, Pearce Gould, Fischer) ; au niveau du méat (Damaschino, Key) ; au niveau du frein (Tédenat).

La tumeur est de forme arrondie, bosselée, du volume d'une noisette, d'une amande ou plus. Elle forme, à la surface du gland, une tumeur saillante, d'un noir bleuté. à surface lisse, d'autres fois à surface ulcérée, couverte de bourgeons charnus rouges, piquetés de noir. Tout autour la peau est souvent criblée de points noirs. Les corps caverneux sont parfois envahis, tuméfiés, bourrés de noyaux que l'on reconnaît à leur dureté.

L'*envahissement lymphatique* existe en général. Dans un cas de Fischer, il y avait, sur la face dorsale du pénis, un cordon de lymphite nettement perceptible. Les ganglions sont envahis des deux côtés, parfois suppurés.

A la coupe, la tumeur apparaît implantée peu profondément. Dans un cas de Tédenat, il existait, à la face inférieure de la verge, près du frein, une cavité du volume d'une noix, remplie de pus et débris mélaniques. Les corps caverneux contenaient, sur une certaine longueur, des traînées de nodules mélaniques miliaires.

Il y a parfois des *troubles fonctionnels de la miction* (Pearce Gould) : rétention d'urine (Payr). Lorsque la tumeur a envahi en profondeur les parois urétrales, il s'écoule par le méat un peu de sang et en pressant sur la tumeur on fait sourdre par le méat quelques gouttes d'un liquide sanguinolent (Payr). Dans le cas de Tédénat, il existe une véritable caverne mélanique fistulisée à la partie postérieure du frein et donnant lieu, pendant la miction, à une hémorragie abondante. Quelquefois la tumeur s'accompagne d'œdème du prépuce qu'elle refoule, créant un *paraphimosis* (Fischer, Tédénat).

Quant au *diagnostic*, il ne semble pas avoir présenté de difficultés spéciales. La coloration noire distingue la tumeur du chancre induré. Key insiste sur le diagnostic avec le sarcome pigmenté hémorragique.

Bien que les *résultats opératoires* soient, en règle générale, mal indiqués, nous en parlerons à propos du traitement général des tumeurs mélaniques.

D. TUMEURS MÉLANIQUES DE LA RÉGION ANO-RECTALE. — Elles possèdent, par leur fréquence, par leur évolution clinique, par leur thérapeutique et les discussions anatomiques qu'elles soulèvent, une individualité propre. Elles sont souvent dénommées *tumeurs du rectum*, mais nous préférons le terme de *tumeurs de la région ano-rectale*, que nous démontrerons plus exact.

Nous apportons à cette étude la contribution de 2 cas : l'un est dû à l'obligeance de M. le docteur Viannay, de Saint-Etienne, l'autre, présenté à la Société de médecine de Lyon par M. Chalier et nous-même, est celui d'un malade de la clinique de M. le professeur Jaboulay.

OBSERVATION I

(Due à l'obligeance de M. Viannay, de Saint-Étienne.)

O... Régis, 78 ans, entre vers la fin d'octobre 1904, à l'Hôtel-Dieu de Lyon, dans le service de M. le professeur Maurice Pollosson, alors suppléé par M. Viannay.

Début de l'affection actuelle, il y a environ six mois, par : selles fréquentes, sanguinolentes. Le malade ne s'en inquiéta pas, jusqu'au jour où une tumeur sortit par l'orifice anal, gênant la marche et la station assise et donnant naissance à un suintement séro-sanguinolent continu, parfois compliqué d'hémorragies plus abondantes.

Examen objectif. — On constate la présence d'une tumeur ayant le volume, l'aspect et la coloration d'une *grosse morille* (sèche). Sa surface, mamelonnée et noire, présente une série de petites exulcérations superficielles. La coloration noire de la tumeur est surtout foncée aux alentours du pédicule, où il n'existe pas d'ulcération. Ce pédicule s'implante dans le canal anal, sur sa paroi latérale gauche, et son insertion se prolonge sur la moitié gauche de la marge. Le toucher indique que l'implantation est tout entière sous-sphinctérienne. Adénopathie inguinale bilatérale, surtout développée du côté gauche. Sous la peau de la cuisse gauche (face antérieure), existe un petit nodule noir.

Intervention le 28 octobre 1904 (M. Viannay) : En raison du grand âge du malade et de l'existence d'un noyau mélanique à distance (cuisse), on pratique une simple opération de propreté, qui consista dans l'ablation de la seule tumeur, sans curage des aines. Cette ablation nécessita l'exérèse des deux tiers de l'ourlet cutanéomuqueux de l'orifice anal : ce fut presque une opération de Whitehead pour hémorroïdes, avec cette différence qu'au lieu de se borner à l'exérèse de la muqueuse en cherchant à respecter le sphincter, je m'attachai, au contraire, à dépasser en profondeur les limites du mal.

Aussi, le sphincter fut-il intéressé et le malade conserva-t-il de l'incontinence des matières.

Dix jours après, il quittait l'Hôtel-Dieu, guéri au point de vue opératoire.

Quelques mois plus tard, un prêtre, parent du malade, donnait de ses nouvelles dans les termes suivants : « Le malade est complètement rétabli des suites de l'opération ; il se porte très bien pour le moment. Seul, un affaiblissement musculaire (incontinence) lui est resté des suites de l'opération : il ne sent plus le besoin d'aller à la selle, ce qui lui occasionne des désagréments et demande chez lui de nouveaux soins de propreté.

« L'opéré est très content d'être débarrassé de l'infirmité qui l'incommodait tant depuis plusieurs mois et me prie de bien vous remercier du service que vous lui avez rendu. » Le 13 mars 1911, la même personne écrit : « Après l'opération, le brave homme, fort passionné pour la chasse, malgré ses 79 ans, a continué quelques jours après son arrivée au pays, avec la même ardeur qu'auparavant... Pris de violentes douleurs d'entrailles au mois d'août 1905, il est mort après un mois de souffrances. »

Examen histologique (M. Paviot). — A l'examen microscopique, il n'y a aucun doute sur la nature : *épithélioma mélanique*.

Grandes nappes de cellules rondes ou polygonales par tassement réciproque, à protoplasma visible ; çà et là, groupes et traînées où ces cellules se chargent de pigment. Enfin, près de la surface, les cellules sont plus volumineuses, à protoplasma abondant et toutes chargées de pigment.

OBSERVATION II

(Malade de la clinique de M. le professeur Jaboulay.)

B..., cultivateur, âgé de 48 ans, entre dans le service de M. le professeur Jaboulay le 2 décembre 1910.

Depuis trois mois environ il se plaint d'éprouver une sen-

sation de pesanteur, une gêne dans le rectum ; au bout de quelques semaines, ces troubles se sont accusés au point de donner naissance à de nombreuses envies de défécation avec sensation de corps étranger dans le rectum et d'expulsion incomplète des fèces.

A plusieurs reprises même le malade a évacué du sang par l'anus, croyant avoir affaire à des hémorroïdes. Dans quelques cas, il a évacué des matières noirâtres, comme enrobées de suie. Jamais il n'a eu de douleurs violentes. Jamais il n'a eu de la constipation ou de la diarrhée. Dans ces derniers temps cependant ses selles sont un peu déformées et aplaties.

C'est un homme assez amaigri, sans antécédents néoplasiques connus. Son appétit et ses forces n'ont que peu diminué.

A l'examen de l'anus, on ne constate rien d'anormal, en particulier *pas d'hémorroïdes*.

Au toucher rectal, on sent immédiatement au-dessus de l'anus, sur la paroi postérieure de l'ampoule, une tumeur arrondie, à surface à peu près lisse et régulière et grosse comme une demi-mandarine. Dure et non friable, cette tumeur est implantée par une large base sur la paroi postérieure du rectum ; elle empiète un peu sur les faces latérales ; mais la paroi antérieure est complètement lisse et régulière. La limite supérieure, très facilement atteinte, est à 8 centimètres au-dessus de l'anus ; elle n'a contracté aucune adhérence avec le sacro-coccyx, sur lequel elle est mobilisable. Le doigt ne perçoit pas de ganglions dans la concavité sacrée ; il ne ramène ni sang, ni débris de la tumeur. Celle-ci étant aisément explorée sur toute son étendue par le toucher, on ne pratique pas d'examen rectoscopique et l'on fait le diagnostic de néoplasme du rectum.

Le ventre est souple et déprimé, sans ascite ni masse anormale perceptible.

Le foie déborde un peu les fausses côtes, mais sa surface est régulière.

Les deux régions inguinales renferment quelques petits ganglions disséminés, sans caractères spéciaux. On n'en trouve aucun dans les régions cervicale et axillaire.

On n'observe sur la peau aucune tache noire ou rouge. Le cœur et les poumons paraissent normaux. Les urines ne renferment ni sucre, ni albumine.

Après les préparatifs d'usage (purgation, lavement, antiseptie intestinale), l'extirpation de la tumeur est décidée, sans anus préalable.

Opération le 5 décembre 1910 (M. Jaboulay). Le malade étant placé dans la position dorsale, le siège regardant au plafond, on aborde le rectum par une incision postérieure latéro-coccygienne gauche; on fait ensuite une incision circulaire périanales, et on libère méthodiquement le rectum sur ses faces postérieure, latérale et antérieure. Le décollement du rectum se fait sans difficulté et sans grande hémorragie. On remonte ainsi au-dessus de la tumeur, sans être obligé d'ouvrir le cul-de-sac péritonéal. On évide autant que possible la concavité sacro-coccygienne qui renferme sept à huit ganglions mous, noirâtres, assez petits, constituant comme des truffes au sein du tissu cellulo-grasieux rétro-rectal. Le rectum, sectionné à un centimètre environ au-dessus de la tumeur, est fixé circulairement à la peau péri-anale, sans exercer la moindre traction.

Dès le soir de l'opération, on fait prendre au malade une potion avec 0 gr. 08 d'extrait thébaïque.

Les suites opératoires furent simples : dix jours après l'opération, la cicatrisation de la plaie périnéale est presque complète. Une purgation administrée le 14 décembre produisit une évacuation abondante de matières noirâtres, ressemblant à de la suie.

Le 10 janvier 1911, alors que le malade semblait guéri opératoirement, on constate, à 4 centimètres au-dessus de l'anus, un nodule sous-muqueux très dur du volume d'une noisette. Le foie a augmenté de volume, il déborde les fausses côtes de trois travers de doigt. Le 12 janvier, le toucher

fait sentir trois nodules semblables au précédent, sur la paroi postéro-latérale droite du rectum. A l'examen au spéculum on les aperçoit très nettement sous la forme de tumeurs arrondies, sessiles, transparaissant en bleu sous la muqueuse. Ce jour-là on sent dans l'aîne gauche, au-dessus du pectiné, un ganglion gros comme une volumineuse noisette. Pas de modification des autres ganglions inguinaux, sus-claviculaires, axillaires. On trouve à gauche un petit nodule sous-cutané bleuâtre, gros comme un petit haricot, situé à peu près sur le trajet de la veine saphène interne, à 5 centimètres au-dessous de l'arcade crurale.

Abdomen un peu tendu, sans ascite appréciable. *Foie* énorme, descendant à droite jusqu'à la ligne horizontale, passant par l'ombilic; en haut, sa matité se confond avec une zone de submatité qui remonte jusqu'à mi-hauteur du poumon droit.

Aux *poumons* on note : à droite, submatité dans toute la moitié inférieure, avec obscurité respiratoire, sans qu'il paraisse y avoir d'épanchement; à gauche, pas de modification de la sonorité; la respiration est soufflante. Le malade tousse depuis plusieurs jours et expectore des crachats verdâtres, mucopurulents; ceux-ci ne sont à aucun moment hémoptoïques ni noirs.

Le 19 janvier : *foie* énorme, mais régulier, assez dur. Son bord tranchant descend à droite à trois travers de doigt au-dessous de la ligne ombilicale transversale. A gauche, il remplit l'hypochondre. *Pleurésie droite* manifeste remontant jusqu'à l'épine de l'omoplate; une *ponction exploratrice* faite dans le 9^e espace ramène environ 200 grammes d'un liquide d'abord sanguinolent, puis séro-fibrineux, citrin. Ce liquide ne donne par la réaction que l'on obtient ordinairement dans les urines mélaniques : traité par l'acide azotique à chaud ou par le perchlorure de fer, il ne prend aucune coloration noire. A gauche : signes nets de pleurésie basale.

A l'examen du *système nerveux*, on constate des deux

côtés l'exagération des réflexes rotuliens, avec trépidation épileptoïde peu marquée.

Le ganglion inguinal gauche, signalé plus haut, atteint le volume d'une noix, et d'autres plus petits sont perçus à côté de lui.

Le 23 janvier, *ponction pleurale aspiratrice*, nécessitée par une oppression assez marquée et un peu de cyanose de la face et des extrémités. On retire 1.650 grammes de liquide citrin, séro-fibrineux. Le malade se trouve très amélioré par cette ponction. Le foie est resté après la ponction aussi volumineux, descendant aussi bas.

A l'examen des *téguments*, on trouve quelques nodules sous-cutanés disséminés du volume d'une lentille. Un nodule plus volumineux et plus foncé se trouve dans la région dorsale inférieure.

L'état général qui jusqu'alors était resté relativement bon décline rapidement. La température qui oscillait entre 37°5 et 38° s'élève le 24 au soir à 39° et se maintient les jours suivants entre 38°5 et 39°.

C'est dans cet état que le malade meurt le 30 janvier, sans avoir présenté de phénomènes particuliers, ni dyspnée, ni syncope, ni coma.

Les *urines* ont été examinées régulièrement depuis l'opération; les trois premiers jours, l'urine, claire à l'émission, se fonce un peu à l'air. Traitée par les réactifs oxydants, elle prend une coloration noire. En portant l'urine à ébullition et en versant ensuite une ou deux gouttes d'acide azotique, l'urine devient noire comme de l'encre. A froid, cette réaction est déjà assez nette. Avec le perchlorure de fer à froid, il se fait un précipité gris qui devient franchement noir à chaud. Les mêmes réactions se produisent, mais moins apparentes avec l'eau bromée, l'acide chromique, l'eau oxygénée à chaud.

Au bout de quelques jours, ces diverses réactions deviennent moins sensibles, mais on ne note aucune influence de la température, de la constipation sur la formation de la réaction.

Dans les huit jours qui précèdent la mort, les urines deviennent plus rares (700 grammes par jour), plus foncées et présentent au maximum ces diverses réactions.

Autopsie pratiquée le 31 janvier 1911.

Le cadavre est un peu violacé; abdomen tendu; augmentation de volume de la base du cou. Pas d'œdème des membres inférieurs.

Téguments. — On ne trouve pas de coloration diffuse bronzée de la peau. On constate environ une vingtaine de nodules, dont la plupart transparaissent sous la peau sous la forme de petites lentilles d'aspect bleuté. Un certain nombre ne sont perçus que par la palpation. Ces nodules prédominent à la face ventrale du sujet et sur la moitié gauche du tronc. Quelques nodules isolés se trouvent des deux côtés dans le creux sous-claviculaire et dans les aines. A la face dorsale, un gros nodule siège sur la ligne médiane, à la région dorsale inférieure. Quelques autres siègent dans la région de l'omoplate droite. Il n'en existe aucun ni à la tête ni aux extrémités.

Cavité abdominale. — A l'ouverture de l'abdomen on constate d'abord la présence de trois ou quatre nodules noirs, sous-péritonéaux, au voisinage de la ligne blanche. La cavité péritonéale renferme environ deux litres d'un liquide brun sâle.

Le *péritoine*, pariétal et viscéral, est couvert, sur une grande partie de sa surface, par un semis de granulations noires, quelques-unes isolées, la plupart confluentes, formant alors de véritables placards mélaniques qui prédominent surtout dans la région sus-pubienne et dans tout le petit bassin, en particulier dans le cul-de-sac vésico-rectal. Il est à remarquer que la plupart de ces granulations péritonéales sont reliées à la séreuse sur laquelle elles sont *comme greffées* par un fin pédicule. Elles sont d'une coloration absolument noire comme du charbon. Elles diffèrent beaucoup de certaines autres granulations qui font saillie dans le péritoine, mais qui sont sous-séreuses.

Le *grand épiploon* est parsemé de granulations miliaires qui suivent à peu près le trajet des vaisseaux et qui se localisent surtout vers le bord libre. Celui-ci forme, à son extrémité gauche, au point le plus déclive, une véritable tumeur noirâtre du volume d'une noix.

Le *mésocôlon transverse* renferme aussi des granulations miliaires, mais en petit nombre. Il en est de même des *mésocôlons* ascendant et descendant.

Par contre, le *mésentère* est farci dans toute son étendue de taches pigmentaires qui siègent avec élection le long du bord intestinal.

Le *foie*, vu en place, descend à droite en pleine fosse iliaque; sur la ligne médiane, il dépasse l'ombilic de trois travers de doigt; à gauche, il remplit tout l'hypochondre. La forme générale de l'organe est assez bien conservée; l'hypertrophie est totale (le poids est de 3 kil. 200); la surface, assez régulière dans son ensemble est bosselée par places de noyaux la plupart noirâtres, certains seulement jaunâtres, un peu bleutés au centre, d'autres franchement jaunes. Ces noyaux sont disséminés sans ordre à la surface du foie, aussi bien à la face convexe qu'à la face concave. La grande majorité se présentent sous la forme d'étoiles irrégulières, noires, ombiliquées au centre, et encerclées à la périphérie par une auréole jaunâtre plus claire que la coloration générale du foie qui est livide. Cette auréole jaunâtre, qui semble être une zone de sclérose, enveloppe le nodule, et les nodosités que l'on voyait à la surface avec une coloration jaune, répondent en réalité à un nodule sous-jacent, de coloration noire, mais moins superficiel que les autres.

Sur de nombreuses coupes de l'organe, le foie présente un aspect truffé caractéristique. Il est farci de nombreux noyaux, dont le volume varie des dimensions d'une tête d'épingle à celles d'une noix. La plupart sont complètement noirs et durs, quelques-uns sont bourrés d'une bouillie noirâtre ressemblant à de la poix. Certains enfin ont un aspect blanchâtre, encéphaloïde, granité de noir. Dans l'intervalle

des nodules le foie est jaunâtre, lisse à la coupe et non grenu, d'aspect un peu gras.

La vésicule biliaire est normale.

Le hile du foie renferme de gros ganglions mélaniques.

Le *pancréas* ne présente pas à la vue de nodule véritable, mais sa coloration générale est fumée.

La *rate* est de volume moyen, pèse 170 grammes. Elle paraît saine apparemment.

L'atmosphère celluleuse des *reins* renferme de nombreux nodules mélaniques. Le rein droit (180 grammes) présente sous la capsule quelques nodules miliaires; à la coupe, on trouve quatre ou cinq nodules disséminés sous le parenchyme, mais presque tous périphériques. Dans le hile, il y a plusieurs noyaux arrondis et durs, très certainement ganglionnaires, ne communiquant pas avec le bassinnet.

Le rein gauche (130 grammes) présente exactement les mêmes lésions.

Les deux *capsules surrénales*, de volume normal, présentent chacune un ou deux nodules, de la grosseur d'un pois. La teinte générale de la capsule est grisâtre.

Le *bassinnet* et les *uretères* sont normaux.

La *vessie* est saine intérieurement, mais toute sa surface sous-péritonéale, surtout en arrière, est tapissée d'une couche gris ardoisé.

La *prostate* est de volume normal. Elle est gorgée de veines thrombosées, mais sans lésion mélanique macroscopique.

Les *vésicules séminales*, les *canaux déférents*, les *testicules* sont normaux.

TUBE DIGESTIF. *Œsophage*. — Il est longé dans toute son étendue par une chaîne ganglionnaire noirâtre. Après incision longitudinale sa surface intérieure apparaît sillonnée de traînées grisâtres dirigées dans le sens de la longueur.

L'*estomac* est de volume normal. La muqueuse présente une teinte fumée; elle est parsemée d'un fin piqueté noir.

L'*intestin grêle* et le *gros intestin* ne présentent rien d'a-

normal, en dehors des grains mélaniques miliaires signalés dans leurs mésos.

RECTUM. — La muqueuse rectale est grisâtre, mais paraît saine. Le reste des tuniques et surtout l'atmosphère pararectale sont transformés en une masse noire, grosse comme le poing, dure, bosselée, adhérant fortement au sacrum et envoyant des prolongements sur les côtés dans les échancrures sciatiques, et en haut dans le péritoine, jusqu'au voisinage du promontoire. A la coupe, cette masse est formée de tissu lardacé, blanc grisâtre, englobant des nodules franchement noirs, qui soulèvent la muqueuse sans l'envahir.

THORAX. — Après ablation du plastron sterno-costal, on ouvre les deux culs-de-sac pleuraux antérieurs.

La *plèvre droite* renferme au moins deux litres et demi d'un liquide citrin à reflet verdâtre. Le poumon est rétracté sur son hile, réduit au volume de deux poings, présentant l'aspect d'une éponge ou mieux encore d'un nid de guêpes. La plèvre pariétale, en particulier la plèvre diaphragmatique et les sinus costo-diaphragmatiques sont couverts de nombreux nodules, la plupart pédiculés et du volume d'une noisette, de coloration ardoisée. On peut décoller facilement la plèvre pariétale de la face interne des côtes où l'on n'aperçoit aucun noyau mélanique.

La plèvre diaphragmatique, outre les nodules signalés plus haut, est bosselée de traînées saillantes confluant en un point, ce qui dessine des figures stellaires; ils sont formés de veines dilatées et turgescents.

La plèvre gauche renferme également du liquide, mais plus clair et moins abondant que celui de la plèvre droite. Elle est tapissée des mêmes nodules, mais en moins grande abondance.

Les deux hiles renferment de nombreux ganglions trachéo-bronchiques noirs, volumineux.

Le *poumon droit* (430 grammes) présente dans toute sa moitié inférieure, sur la plèvre viscérale, des bourgeonnements en grains de raisin. A la coupe, on voit que ces no-

dules pleuraux ne pénètrent pas dans le parenchyme. Par contre, en plein lobe inférieur, la coupe rencontre et sectionne quelques nodules arrondis, variant du volume d'un pois à celui d'une noisette, qui fuient en quelque sorte sous le couteau, en raison de leur consistance relativement ferme, de telle sorte qu'ils font sur la tranche de section de petites saillies arrondies dont la couleur, d'un noir de sépia, tranche sur la teinte violacée du poumon.

Le *poumon gauche* (700 grammes) présente à peu de chose près les mêmes caractères que le poumon droit, avec cette différence que les nodules sont plus petits, plus rares, et plus disséminés.

En suivant vers le haut l'arbre respiratoire, on constate que ni les grosses bronches, ni la trachée, ni le larynx ne renferment de métastase. Par contre, les ganglions de la chaîne récurrentielle, à droite comme à gauche, sont envahis.

Le *corps thyroïde*, doublé de volume, de consistance un peu moins ferme que normalement, contient de nombreux grains grisâtres, d'autres noirâtres, variant du volume d'un grain de mil à celui d'une noisette.

APPAREIL CIRCULATOIRE. — Le *cœur* (350 gr.) est noyé dans une atmosphère grasseuse contenant de nombreux nodules mélaniques.

Le péricarde, à l'ouverture, laisse écouler un peu de liquide citrin. Les deux feuillets, viscéral et pariétal, sont parsemés de nodules disséminés, du volume d'une lentille, faisant à la surface une légère saillie.

Le cœur lui-même ne présente pas, à l'épreuve de l'eau, d'insuffisance valvulaire. Les valvules sont absolument saines; on note cependant quelques nodules miliaires, isolés sous l'endocarde, un peu plus volumineux dans les oreillettes que dans les ventricules.

Dans le ventricule gauche on aperçoit quelques nodules noirs, isolés, pédiculés sur les cordages tendineux. Il en existe un autre dans le cœur droit, à la base d'implantation de la valvule tricuspide.

L'*aorte*, ouverte dans la plus grande partie de sa longueur, ne présente rien d'anormal.

Les deux *veines caves*, supérieure et inférieure, sont extrêmement dilatées, gorgées de sang noir.

MUQUEUSES. — Les muqueuses du nez, de la bouche et du pharynx ne présentent rien à signaler.

SYSTÈME OSSEUX. — Le sujet étant réclamé, on n'a pas pu faire un examen complet du squelette. On a cependant étudié le crâne, le rachis, les côtes, le bassin.

Crâne. — La voûte crânienne, non diformée extérieurement par des bosselures, laisse apercevoir par transparence, quelques taches noires que l'on retrouve à la coupe, sous forme de nappes arrondies, noires, infiltrant le diploé. Rien à la base du crâne.

Rachis. — Toutes les vertèbres semblent infiltrées de mélanose. A la coupe de quelques corps vertébraux, on trouve le tissu spongieux ramolli, transformé en une bouillie noirâtre. D'autres ne présentent pas la même infiltration, mais laissent voir à la coupe des nodules arrondis, bien circonscrits, noirs.

Bassin. — Les os iliaques paraissent sains. Le sacrum apparaît noirâtre. La consistance est ramollie, son tissu infiltré de mélanose.

Côtes. — Seule la 6^e côte droite, au moins d'après notre examen forcément incomplet, renferme au voisinage de son angle antérieur un foyer noirâtre, formant une sorte de caverne, des dimensions d'une amande, ayant détruit à son niveau la totalité du tissu costal, d'où était résultée une fracture spontanée.

SYSTÈME NERVEUX. — La *dure-mère* crânienne est parsemée de trois ou quatre nodules gros comme un pois.

Les *méninges molles* sont un peu œdémateuses. On ne trouve à leur examen aucun nodule.

A la surface du *cerveau* on note quelques nodules disséminés, notamment à la pointe du lobe temporo-sphénoïdal droit, celle-ci du volume d'une noisette, et à la face infé-

rière du lobe frontal droit, près de la ligne médiane. On en trouve un aussi sur la bandelette olfactive droite et un autre dans la circonvolution olfactive interne gauche.

Plusieurs coupes frontales du cerveau ne font décéler aucun nodule profond.

La face supérieure des *hémisphères cérébelleux* et du vermis présente quelques nodules punctiformes.

La coupe du bulbe fait reconnaître l'existence d'un nodule noir, lenticulaire, siégeant à gauche de la ligne médiane, sur l'extrémité inférieure du plancher du 4^e ventricule.

On ne peut examiner que 4 ou 5 centimètres de la *moelle* cervicale, qui paraît indemne.

Le *crural* et le *sciatique*, examinés dans leur portion pelvienne, ne présentent aucune trace de mélanose.

Les *nerfs* de la base du crâne, dans leur trajet intra-cranien, n'offrent aucune coloration. Le *nerf optique* dans toute son étendue paraît normal.

Les *yeux* examinés très soigneusement, ainsi que l'orbite, sont trouvés absolument sains. La choroïde a sa couleur et ses caractères normaux.

Il n'y a donc aucun doute sur la localisation primitive de la tumeur à la région ano-rectale. Cliniquement, il s'agissait d'un cancer du rectum bas situé, dont la nature mélanique ne fut reconnue qu'à l'opération. Un examen complet pratiqué à ce moment pour rechercher s'il pouvait s'agir d'une tumeur secondaire, n'a révélé aucune lésion cutanée, même d'apparence non néoplasique, ni aucune lésion oculaire.

L'évolution a été extrêmement rapide, puisque la durée totale de la maladie n'a pas dépassé cinq mois, et que la mort a suivi l'opération de moins de deux mois.

Examen anatomo-pathologique de la tumeur. — La pièce enlevée comprend, outre la graisse et les masses ganglionnaires noirâtres de la concavité sacro-coccygienne, l'anus et l'ampoule rectale, soit une longueur de 8 centimètres environ.

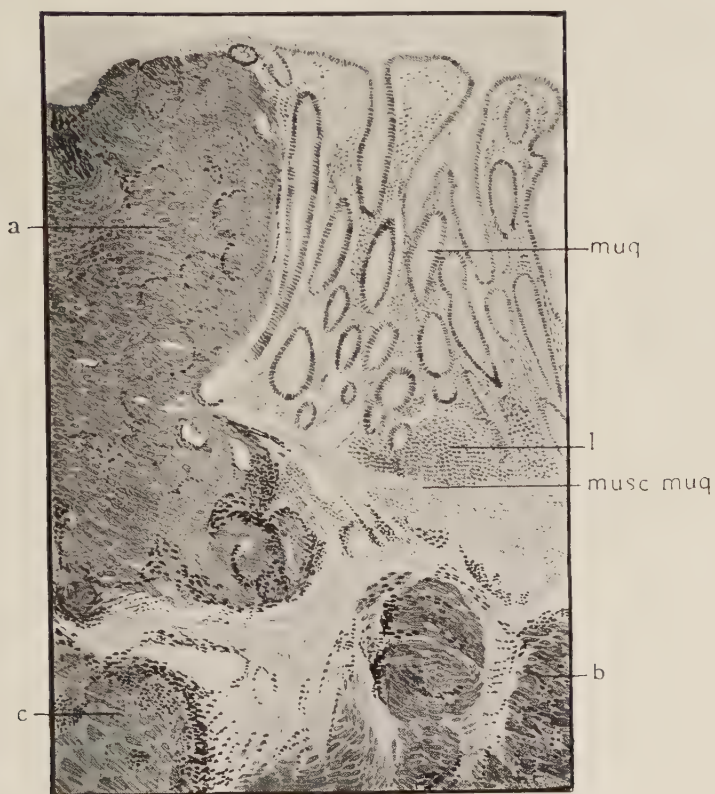


FIG. 1

muq, muqueuse. — *a, b, c*, tumeur. — *musc muq*, musculaire muqueuse.

Après ouverture du rectum sur sa face antérieure on trouve sur la face postérieure une tumeur arrondie, de contours assez réguliers et d'aspect noirâtre, donnant au premier abord l'impression d'une masse en voie de sphacèle. Cette tumeur sessile, convexe en avant, affleure par son pôle inférieur à la région de l'anus proprement dit. Sa surface un peu bosselée est recouverte, dans la plus grande partie de son étendue, d'une muqueuse saine : celle-ci ne manque que par endroits, comme si elle avait été érodée par sa face profonde. Les dimensions longitudinales et transversales de la tumeur sont de 6 à 7 centimètres ; son épaisseur varie de 2 à 4 centimètres suivant les points considérés.

La circonférence de l'anus présente sous la muqueuse de petits renflements d'aspect bleuâtre qui ressemblent à des hémorroïdes et qui à la coupe ne sont autre chose que de « petites truffes » mélaniques. Ces noyaux sont disséminés tout autour de l'anus et arrivent au voisinage même de la peau péri-anale enlevée.

Etude histologique. — a) Une coupe faite à la limite de la tumeur et de la muqueuse du rectum montre (fig. 1) :

La muqueuse du rectum est facilement reconnaissable. Elle est absolument saine, limitée à sa face profonde par la musculaire muqueuse qui la sépare franchement du tissu néoplasique.

La tumeur se montre sans transition aux limites de la muqueuse. Elle refoule par son développement les tubes glandulaires voisins. En tous cas, elle n'est pas séparée de la muqueuse par une zone d'épithélium malpighien nettement reconnaissable et sain, de sorte que la situation de la tumeur ne peut être nettement localisée de ce fait dans la peau plutôt que dans la muqueuse rectale elle-même. Cependant, l'ensemble de la tumeur à la superficie surtout, rappelle le type des épithéliomas malpighiens. Elle est formée de cellules polygonales à noyau vésiculeux et bien serti, à protoplasma peu abondant. Par places, on voit de longues files de cellules s'enfoncer dans la profondeur. Ce tissu

néoplasique est très vasculaire. Dans la profondeur, au-dessous de la musculaire muqueuse, les cellules de la tumeur sont groupées sous formes d'alvéoles à la périphérie desquels le pigment est amassé. Le pigment est réparti surtout dans le stroma fibroïde qui entoure les alvéoles de cellules. Il se trouve là sous forme de grains que l'on voit à un fort grossissement constitués de façon identique : ce sont des masses arrondies, ovalaires ou allongées, d'apparence organisée, limitées par une fine membrane et remplies de grains couleur sépia, de dimensions inégales. Cette disposition se trouve surtout dans les espaces intercellulaires. Les cellules elles-mêmes ne sont pas absolument dépourvues de pigment. A un faible grossissement, quelques-unes ont une apparence fumée, qui est due à la présence à leur intérieur, autour du noyau, de fines granulations analogues aux grains couleur sépia contenus dans les masses qui se trouvent dans les espaces intercellulaires.

Le pigment se trouve donc sous deux formes distinctes : 1° sous forme de masses organisées qui s'insinuent en traînées dans les espaces intercellulaires, dessinant ainsi en noir le contour des alvéoles, ou réparties autour d'une lumière vasculaire.

2° Sous forme de fines granulations contenues dans les cellules de la tumeur, comme si elles étaient issues des masses mélaniques voisines et avaient diffusé dans les cellules néoplasiques.

L'ensemble de la tumeur, le caractère des cellules qui rappellent l'image d'un épithélioma malpighien très atypique, à côté d'une muqueuse rectale absolument saine, sont des caractères qui plaident pour le siège cutané plutôt que rectal de la tumeur.

b) Un nodule sous-cutané de la région anale, apparaissant comme un pois noir à travers la peau est prélevé pour l'examen histologique. On est surpris de voir que ce nodule qui paraissait être un nodule mélanique est en réalité une veine. Cette veine est très volumineuse, séparée nettement

de la peau qui est normale en ce point par un tissu vasculaire.

Autour de la veine on trouve quelques grains de pigment disséminés.

Le fait intéressant c'est que la veine elle-même est remplie de sang et contient une infinité de grains mélaniques. Ceux-ci, vus à un fort grossissement, sont bien limités et bien différents des globules rouges, au milieu desquels ils sont noyés, par leurs dimensions beaucoup plus considérables et leur forme qui rappelle exactement celle des formations arrondies, des amas de grains mélaniques que nous avons décrits dans les espaces intercellulaires du néoplasme lui-même.

Ceci montre l'importance du rôle des vaisseaux dans la dissémination de la mélanose et pourrait être interprété bien difficilement en faveur de l'origine hématique du pigment, car celui-ci est disséminé parmi les globules rouges et se distingue de ceux-ci par son volume double ou triple, ses limites très précises. Aucune forme de transition ne pourrait être reconnue entre les globules rouges et le pigment.

Ces deux observations s'ajoutent à une soixantaine de cas que nous avons pu réunir dans la science.

Depuis longtemps cette localisation des tumeurs mélaniques est, en effet, connue; Virchow admet comme possible le siège primitif de ces tumeurs au niveau du rectum; il rapporte une observation de Maier. Puis de nombreux travaux en firent une étude d'ensemble, précisèrent le siège anatomique et les indications opératoires. Nous citerons seulement ceux de Kolaczek, Paneth, Esmarck, Tuffier, Breuer, Raecke, Siegerist, Wiener, Grenet, Key, Gibbon et Despard, Clavel, Loques, Schümann.

Etiologie. — Clavel admet que le sarcome mélanique est le plus fréquent des sarcomes du rectum (68 p. 100). Exner dit de même que les deux tiers des sarcomes du rectum sont mélaniques. D'après Heller, 25 sont mélaniques et 6 non mélaniques. D'après Key, 38 sont mélaniques pour 20 non mélaniques. Ces statistiques ont le tort d'être basées sur un caractère histologique très discutable. Nous préférons celle de Kraske, qui trouve 1 cancer mélanique pour 110 cancers du rectum, ou de Key, 1 pour 208.

'Nous avons trouvé les hommes atteints près de 2 fois plus fréquemment que les femmes, alors que la statistique de Loques comprend un nombre égal d'hommes et de femmes.

C'est une affection de l'âge mûr. Ces tumeurs sont, en effet, fréquentes surtout de 40 à 60 ans. Les âges extrêmes sont 30 et 80 ans; l'âge moyen 54 ans. Les femmes cependant semblent atteintes plus jeunes que les hommes. L'âge moyen chez la femme est 47 ans. Il est, chez l'homme, à 59 ans.

Il faut faire une large part dans l'étiologie à un facteur inflammatoire que Loques a trouvé dans 21 p. 100 des cas : c'est l'existence d'hémorroïdes.

Etude anatomique. — Le caractère anatomique que présente ce cancer, c'est qu'il est bas situé, plutôt ano-rectal que rectal ou ampullaire; ceci dit pour les tumeurs primitives, car les tumeurs secondaires développées dans le tissu cellulaire péricolique ou péricolique peuvent faire saillie sous la muqueuse rectale et l'ulcérer secondairement. (Nous avons observé un cas où il existait de semblables tumeurs dans le tissu péricolique faisant saillie dans la lumière intestinale.)

Le siège primitif de la tumeur est surtout la paroi postérieure, plus rarement la paroi antérieure ou latérale (Tuffier).

Elle est quelquefois unique, mais plus fréquemment on rencontre, dans la région ano-sphinctérienne de petits nodules arrondis, du volume d'un pois, absolument noirs à la coupe, et que l'on aperçoit en bleu par transparence à travers la peau ou la muqueuse rectale, perceptibles au doigt à cause de leur consistance ferme et ressemblant à de petites varices hémorroïdaires.

La tumeur principale fait, en général, saillie dans le rectum. Elle est implantée dans la paroi, quelquefois par une base large, mais il est de règle que ces tumeurs soient pédiculées, *polypôides*, et souvent on peut reconnaître sur la même pièce anatomique les étapes de cette pédiculation. A côté d'une tumeur sessile, soulevant la muqueuse qui paraît saine, on rencontre une ou plusieurs tumeurs pédiculées, unies à la muqueuse par un pédicule court et épais, d'autres enfin sont franchement polypôides.

Leurs dimensions sont variables. Elles sont du volume d'un pois (Schilling), d'une noix (Maïer, François-Dainville), d'un œuf de pigeon (Drenkhahn), d'une pomme (Neumann), d'un poing d'enfant (Esmarck), d'une orange (Kolaczek, Altmann), d'une tomate, d'une mandarine. Celle que décrit D. Mollière remplissait tout le calibre du rectum.

Leur forme est également très diverse. Quand la tumeur est sessile, elle est le plus souvent bosselée, marbronnée, de consistance ferme, couverte par la surface lisse de la muqueuse saine. Quand elles ont ulcérée la mu-

queuse, la tumeur est fongueuse (Moore), bourgeonnante, ressemblant à une amygdale (Tuffier). Quand la tumeur est pédiculée, elle est arrondie, ovalaire, couverte d'une muqueuse extrêmement amincie, et le plus souvent ulcérée, saignant facilement.

La coloration est ordinairement franchement noire, ardoisée, ou bien grisâtre et violacée. A la coupe, elle n'apparaît pas toujours absolument noire; elle est parfois blanche en partie (Ball).

Il existe des lésions de voisinage : on trouve le tissu cellulaire périrectal infiltré diffusément de mélanose. La prostate, les vésicules séminales, les muscles du bassin peuvent être envahis; la concavité sacrée loge quelques ganglions mélaniques que l'on rencontre en évitant la loge rectale.

Les ganglions de l'aîne sont fréquemment envahis. Ils sont, en général, mélaniques, mais il faut faire la part de l'élément inflammatoire qui peut se produire quand la tumeur est ulcérée (Tuffier). Plus tard, l'envahissement ganglionnaire atteint les chaînes mésentériques, les ganglions prévertébraux.

Etude clinique. — Les signes cliniques du début sont, en général, très peu marqués, de sorte que la tumeur n'est constatée qu'à un stade déjà avancé. Les *signes fonctionnels* sont tardifs et relèvent surtout du volume de la tumeur. Ce sont : ,

Une sensation de pesanteur, de corps étranger, de gêne dans le fondement;

Des faux besoins, des épreintes, du ténésme, des douleurs à la défécation;

Des alternatives de constipations et de diarrhée; une

diarrhée fétide, mêlée de glaires sanieuses; un écoulement par l'anus de sang, de matières noires comme de la suie (cas de Jaboulay). L'écoulement de sang par l'anus ne manque presque jamais.

D'autres fois, le malade vient pour des hémorroïdes ou parce qu'il sent, à chaque défécation, une tumeur qui vient sortir à travers l'anus.

Parfois même l'évolution a été latente et le malade vient se plaindre de troubles de l'appétit, de digestions difficiles; il est amaigri, présente une teinte subictérique. Déjà il est en pleine phase de généralisation.

Il faut signaler la *rareté des troubles de sténose*; il n'y a pas, en effet, de modification de la canalisation rectale, ce qui s'explique par l'évolution anatomique ordinaire de ces tumeurs et leur tendance à se pédiculer. Par contre, l'*iléus* n'est pas rare (Drenkhahn, Paneth, Schumann).

L'examen local permet de voir, dans des cas fréquents (Breuer, Sigerist, Maier, Kolaczek, Key) la tumeur se montrer à l'anus dans les efforts de défécation, ou même devenir procidente et imposer le diagnostic par sa coloration brun noir. Ce que l'on voit plus souvent encore, ce sont de petits nodules sous-cutanéomuqueux qui transparaissent en bleu à la région anale.

Le toucher fait sentir une tumeur sessile ou pédiculée, ulcérée ou non, et permet surtout d'apprécier la souplesse des parois rectales, la présence de nodules secondaires ou de ganglions dans la loge rectale, le non-envahissement de la muqueuse que le doigt fait glisser sur la tumeur. Dans un cas de Meunier, le doigt percevait une sténose.

La rectoscopie complète ces données et peut renseigner sur la couleur de la tumeur.

Souvent il y a des ganglions dans l'aîne (24 p. 100, Loques). Il faut, malgré qu'ils puissent être inflammatoires, les considérer comme mélaniques.

Diagnostic. — Il est de difficulté variable. Il simule un *cancer banal du rectum*; cependant on est frappé à l'examen de trouver la muqueuse saine, glissant sur la tumeur, et le diagnostic clinique de sarcome est celui qui vient à l'esprit.

Quand la tumeur est pédiculée et fait issue à travers l'anus, le diagnostic, aisé parfois, peut être encore difficile, car la tumeur simule absolument des *hémorroïdes étranglées*, un *prolapsus* du rectum et surtout un *polype banal* infiltré d'hémorragies.

Un élément qui nous paraît de grande valeur diagnostique, c'est la présence, disséminées à la région anale, de petites taches bleu sombre, répondant à de petits nodules mélaniques que l'on sent à la palpation.

Ce qui importe surtout, c'est de faire un diagnostic anatomique de l'étendue du néoplasme, de la présence de ganglions inguinaux ou sacrés, dont l'étude permettra d'établir un pronostic et de diriger avec profit la thérapeutique.

CHAPITRE III

Tumeurs mélaniques des muqueuses.

Il est assez rare que le siège d'une tumeur mélanique se fasse primitivement au niveau d'une muqueuse. Cependant, cette localisation n'est pas exceptionnelle. Les tumeurs de la conjonctive sont bien connues et indiscutées. Celles qui se sont développées dans les fosses nasales, dans la cavité buccale sont plus rares, mais méritent une description.

I. CONJONCTIVE

Ces tumeurs sont rares, mais ce sont les plus fréquentes des tumeurs conjonctivales.

On a signalé la prédisposition que créent les taches pigmentées congénitales, les nævi, mais c'est l'influence d'un traumatisme ou d'une inflammation antérieure qui est en cause le plus souvent. Les traumatismes sont variés : coup de bâton, coup de crosse de fusil, petites plaies de la conjonctive (Sœmisch); attouchements, cautérisations, brûlures; irritation accidentelle par des corps étrangers, des poussières, ou irritation provoquée (poudre de tabac à priser). Munster insiste sur l'influence des inflammations : conjonctivites aiguës ou chroniques rebelles.

La tumeur siège ordinairement sur la conjonctive du bulbe, avec prédilection au niveau du limbe.

Ce sont des tumeurs de la conjonctive; la cornée et la sclérotique ne sont pas intéressées; le néoplasme soulève simplement le feuillet épithélial de la cornée, le détruit, s'assied en quelque sorte sur les lames cornéennes, sans rien leur donner, sans rien leur prendre (Lagrange). De même la sclérotique reste indemne.

Les tumeurs mélaniques de la conjonctive sont franchement épibulbaires. Elles se développent à la surface de la conjonctive, sous la forme d'une verrue grosse comme un pois, qui s'accroît, écarte les paupières et fait saillie dans leur intervalle sous forme d'une masse noire, bourgeonnante. En se développant, la tumeur prend une surface plus large que sa base, devient souvent pédiculée et recouvre la cornée sans lui adhérer. L'engorgement des ganglions préauriculaires et sous-maxillaires est fréquent, mais il est au moins tardif, ce qui permet d'espérer l'absence de récurrence après extirpation complète du mal.

La guérison peut, en effet, parfois, se maintenir pendant plusieurs années, même après plusieurs récurrences (Péan); mais il convient de ne pas s'endormir sur une guérison opératoire. Après extirpation, la cicatrisation est rapide, mais le malade n'est pas à l'abri de récurrence (Lebert).

Aussi faut-il considérer l'ablation simple de la tumeur comme un traitement d'exception réservé à des tumeurs très petites et superficielles. Le traitement qui s'impose est l'énucléation, et s'il y a diffusion de la tumeur, l'exentération de l'orbite. S'il y a des ganglions, il faut toujours les extirper.

II. MUQUEUSE DES FOSSES NASALES

Si on élimine de leur cadre les tumeurs de la sous-cloison qui sont en réalité des tumeurs de la peau, le siège primitif des tumeurs mélaniques dans les fosses nasales est rare. Nous n'avons pu en réunir que 22 cas de Virchow, Perls, Niéberg, Lincoln, Michael, Schalcross, Manasse, Lücke, Kafemann, Heymann, Güder, Drenkhahn, Kümmel, Léopold Jacob, Cohn, Martuscelli, Poli, Viennois, Cozzolino, Kassapian, Garel, Citelli, Philipps.

Ces tumeurs se développent : *a*) primitivement dans la fosse nasale; *b*) elles peuvent être secondaires à une tumeur de l'œil ayant envahi la cavité nasale par les voies lacrymales.

Leur siège se fait au niveau de la cloison (Heymann); dans les cornets inférieur ou moyen (Lincoln, Citelli). Elles sont sessiles, ou assez fréquemment polypoïdes (Michael, Cozzolino); généralement bosselées, exubérantes, couvertes d'une muqueuse amincie, mais lisse et non ulcérée. En se développant, elles envahissent les tissus et refoulent le voile.

Leur *symptomatologie* diffère peu de celle des tumeurs habituelles des fosses nasales : obstruction de la fosse nasale, sensation de corps étranger à siège profond. La gêne augmente rapidement, est pénible surtout pendant le sommeil par insuffisance de la respiration; elle s'accompagne bientôt de névralgie frontale et sous-orbitaire.

En général, un écoulement continu, muco-purulent, fétide, se fait par la narine; les épistaxis sont tardives, mais souvent abondantes et rebelles au traitement.

Le *diagnostic* n'est pas fait habituellement. On pense à un polype, à une tumeur maligne et la coloration noire est attribuée à une infiltration hémorragique. Cependant il est des cas où la rhinoscopie antérieure ou postérieure permet le diagnostic de tumeur mélanique et où la transillumination des sinus donna des renseignements sur l'étendue locale.

Les *résultats opératoires* sont médiocres; l'ablation à l'anse froide est suivie d'une récurrence rapide et les opérations plus radicales ont un pronostic immédiatement grave. La mort, en dehors des morts opératoires, est le fait d'une généralisation mélanique. Dans un cas de Citelli, la tumeur avait envahi par continuité les centres nerveux et occasionné une méningite mortelle.

III. MUQUEUSE BUCCALE

Il est à remarquer que les tumeurs mélaniques qui se développent dans la cavité buccale se localisent exclusivement en deux points : le palais et les gencives.

Les tumeurs de la *voûte palatine* sont étudiées dans une étude d'ensemble de Seidel (*Deutsche Zeitsch. f. Chir.*, 1905, 80). Il analyse les observations de Billroth, Eder, Treves, Albert, Gussenbauer, Martens, Eisenmerger, Schreiber, Volkmann, Stein, Fuchs, Liebold, et apporte une observation personnelle avec une figure. Nous ajouterons les cas de Brœckaert, de Ball et de Roy.

La tumeur débute au niveau même du palais ou sur le rebord gingival du maxillaire supérieur d'où elle envahit secondairement le palais.

On a pu signaler une étiologie traumatique : dans le

cas de Trèves le malade portait un dentier depuis quatre ans.

La symptomatologie de ces tumeurs ne diffère des autres néoplasmes que par la coloration noire.

Le plus souvent leur évolution est rapide, envahissante, et les chirurgiens ont été conduits à des opérations larges, aboutissant à la résection du maxillaire supérieur, parfois des deux côtés (Seidel).

Les tumeurs du *rebord gingival*, décrites par Grohé, Martens, Levi, Stein, Gayet et Patel, Seidel, siègent indifféremment au maxillaire supérieur ou au maxillaire inférieur. Elles débutent, comme une épulis, au niveau de l'alvéole, à l'occasion de l'avulsion d'une dent, d'un abcès dentaire.

Elles évoluent comme un épithélioma du maxillaire d'origine gingivale, bourgeonnant, envahissant rapidement le plancher de la bouche.

Elles s'accompagnent de ganglions parfois bilatéraux et conduisent à des opérations larges et graves : résection du maxillaire et évidemment des loges sous-maxillaires.

DEUXIÈME PARTIE

NATURE DE LA MÉLANOSE

Quelle est la nature de la mélanose ? Est-ce un cancer banal, différencié seulement par la présence de pigment ? est-ce un cancer spécial, est-ce une infection ou une maladie parasitaire ?

Ce sont les études anatomiques et histologiques, les recherches chimiques, l'étude comparée de la mélanose du cheval qui ont édifié par leurs résultats les théories pathogéniques.

Il convient donc d'exposer les faits acquis par :

L'anatomie pathologique;

La chimie;

La science vétérinaire,

avant de mettre en présence les *théories pathogéniques* qui ont tenté d'éclairer la nature de la mélanose.

NATURE DE LA MÉLANOSE

SOMMAIRE

CHAPITRE I. — Anatomie pathologique.

CHAPITRE II. — Etude chimique.

CHAPITRE III. — La mélanose des animaux.

CHAPITRE IV. — Les théories pathogéniques. Historique. Les pseudo-mélanoses.

A. Théorie hémato-gène.

B. Théorie cellulaire.

C. Théories infectieuse et parasitaire.

CHAPITRE PREMIER

Anatomie pathologique

Lorsque Laënnec individualisa la mélanose, il en décrit quatre formes : 1° la mélanose *enkystée*, adhérente par un tissu cellulaire fin à l'organe dans lequel elle se développe et dont on peut la séparer par dissection ; 2° la mélanose non enkystée ; 3° la mélanose infiltrée dans les organes ; 4° la mélanose ramollie, disposée à la surface des organes .

Pendant longtemps, cette division fut adoptée dans les travaux ultérieurs. Seule la forme de mélanose enkystée ne fut pas admise par tous (Andral).

Avec les examens microscopiques débute une ère nouvelle. Müller désigne alors les tumeurs mélaniques sous le nom de carcinomes. Lebert le décrit comme un cancer

ordinaire caractérisé par des cellules cancéreuses contenant des granulations à leur intérieur.

Lorsque les tumeurs en général subirent un essai de classification, une désignation fut donnée au cancer mélanique :

Stromeyer, le premier, signale le *sarcome* mélanique. Virchow établit l'existence et la fréquence de cette forme. Le mélanosarcome est le plus commun, mais il se mélange souvent avec le mélanome simple et le carcinome mélanique. Son opinion se trouve confirmée dans les travaux qui suivirent, de Færster, Paulicky, Rindfleisch, Cornil. Dès cette époque cependant les auteurs remarquent combien cette division des tumeurs mélaniques en *sarcomes* et en *carcinomes* est artificielle. Virchow dit qu'il n'y a pas de caractère distinctif extérieur entre le mélanosarcome et le mélanocarcinome. Cornil et Trasbot décrivent dans un même chapitre les sarcomes et les carcinomes mélaniques, parce que leur gravité et leur marche sont les mêmes. Rindfleisch décrit même ces tumeurs sous le nom de « sarcome carcinomateux pigmenté ».

Tandis que Ch. Robin admet et soutient la nature épithéliale, Heurtaux, au contraire, décrit surtout le sarcome mélanique et va jusqu'à mettre en doute l'existence de ce qu'il appelle le cancroïde mélanique.

Depuis longtemps déjà des observations de tumeurs mélaniques développées sur les *nævi* étaient publiées. C'est alors que les auteurs tentèrent de connaître, par l'étude de la cellule du *nævus*, de quelle nature sont les tumeurs qui en dérivent.

Withe et J. Wieth leur attribuent une origine épithéliale. Geber les considère comme des cellules embryonnaires fusiformes souvent chargées de pigment.

Demiéville montre que ces cellules du nævus sont disposées en colonne ou placées dans des alvéoles et qu'elles sont échelonnées le long des vaisseaux sanguins : elles auraient une origine vasculaire sanguine.

Recklinghausen, en 1882, puis Bauer (1895), les considèrent comme une prolifération de l'endothélium des vaisseaux lymphatiques, se faisant sous l'influence d'une inflammation.

Hugues leur assigne pour origine le tissu conjonctif du derme.

Filaudeau affirme l'origine *épithéliale* des cellules næviques, d'après la grosseur de leur nucléole, leur disposition en masses compactes, leur ressemblance avec les cellules du corps muqueux de Malpighi.

Renoul, d'après ses recherches personnelles, trouve 3 sarcomes pour 12 épithéliomes.

Les travaux de Unna et de son école (1893-1897), apportent une lumière nouvelle à l'histologie des nævi et des tumeurs mélaniques qui en dérivent.

Unna affirme la nature épithéliale de ces cellules intradermiques, car il a surpris, sur des nævi de nouveaux, tous les stades de leur migration.

Cette théorie est confirmée par les travaux de cette école. Delbano (1896) aurait vu, dans les nævi de nouveaux : 1° une active prolifération des cellules épithéliales; 2° l'invagination dans le derme de cellules néoformées sous forme de cylindres; 3° la disparition graduelle

des cellules d'origine épidermique; l'isolement des cylindres cellulaires au sein du tissu conjonctif dermique.

Kromayer, qui, en 1892, n'admettait pas la théorie de Unna, revient sur son opinion en 1896. Il admet l'origine épithéliale des cellules des nævi aux dépens de l'épiderme. Il suit leur développement et admet leur transformation secondaire en cellules conjonctives.

Les travaux de Hodara, Scheubert, Joseph, Abesser, Larass confirment l'opinion de Unna qui est admise en France par Audry et Tailhefer.

Cette opinion soulève, d'autre part, des travaux adverses :

Respighi nie la nature épithéliale des cellules intradermiques et pense qu'elles résultent de la prolifération des éléments conjonctifs du derme.

Lubarsh (1896), étudiant des nævi de nouveau-nés, déclare nettement qu'il n'existe aucune relation entre les cellules intradermiques et l'épiderme.

Green (1896) combat aussi l'opinion de Unna, parce qu'il a trouvé des cellules intradermiques non pigmentées alors que les cellules épidermiques étaient bourrées de pigment.

En 1897, Unna reprend sa théorie. La tumeur mélanique développée sur un nævus est un *nævocarcinome*.

« Les cellules épithéliales tombent comme des gouttes d'épiderme dans le tissu conjonctif... Les cellules næviques se trouvent dans toutes les « envies molles » en quantité très variable. Elles se présentent sous forme de blocs compacts, de sphères ou de cordons, mais rarement à l'état isolé. Elles sont nues, plongées directement et sans l'intermédiaire d'une membrane d'enveloppe dans le tissu conjonctif de la

peau qui est relativement normal, quoique pauvre en fibres élastiques.

« Deux caractères permettent de distinguer ces cellules, surtout dans la région superficielle où elles sont moins serrées les unes contre les autres. C'est d'abord leur forme sphérique et la grosseur considérable de leur noyau, et ensuite l'absence complète de tissu conjonctif intermédiaire quand elles sont réunies en amas : ces deux caractères rapprochent considérablement les cellules næviques des épithéliums.

« Par contre, deux caractères les en distinguent : d'abord leur protoplasma ne se colore pas par le bleu de méthylène ; et ensuite les fibres épithéliales leur manquent absolument. Donc, si les cellules ont des épithéliums pour origine, il faut admettre qu'elles ont en partie modifié leurs caractères morphologiques. Elles ressemblent moins aux épithéliums de revêtement qu'aux épithéliums glandulaires. »

Ribbert, en 1897, donne une critique sévère de la théorie épithéliale de Unna, Delbanco, Kromayer.

Pour lui, la tumeur mélanique est une tumeur spécifique, parce qu'elle se développe d'une cellule spéciale pigmentée, « *le chromatophore* ». La croissance de cette tumeur ou « *chromatophorome* » se fait exclusivement par la prolifération de ses propres éléments, jamais par la transformation d'autres cellules en éléments de tumeur.

« Le chromatophore n'est pas une cellule conjonctive ordinaire, mais une cellule capable de produire du pigment, parce qu'elle dérive elle-même d'éléments dont la fonction physiologique est de produire du pigment. La cellule-type ou chromatophore du mélano-sarcome de l'œil concorde avec la cellule pigmentaire ramifiée.

« Elle se présente sous deux formes différentes en apparence : a) cellule fusiforme, ramifiée, envoyant de tous côtés des prolongements sans ordre, remplies partout de petits grains disséminés dans le corps et les ramifications, laissant libre le noyau.

« b) Cellule ronde contenant des blocs de pigment, des grumeaux plus ou moins arrondis. Entre ces deux formes, on trouve des formes intermédiaires qui conduisent à admettre qu'elles sont en réalité des cellules identiques, la cellule ronde représentant une cellule rétractée ou possédant une différence fonctionnelle.

« Le chromatophore de la peau a, comme celui de l'œil, une origine analogue à celle des cellules pigmentées normales.

« Ces cellules prolifèrent sous une influence quelconque : inflammation extérieure ou irritation, amenant une hypertrophie qui accroît leur nutrition. La croissance a lieu toujours, grâce à ce que les cellules de la tumeur augmentent en nombre et repoussent les éléments composants du tissu.

« La métastase dans un organe a lieu exclusivement par la multiplication des cellules pigmentées entraînées en cet endroit. »

Ribbert pense que sa théorie suffit à expliquer l'histogénèse du chromatophorome ; il lui semble inutile d'invoquer la nature parasitaire, qu'il rejette d'ailleurs, car « il faudrait alors admettre que le parasite est logé dans le chromatophore ».

Cette théorie a été, en Allemagne et en Italie, admise immédiatement et sans conteste par de nombreux auteurs qui, dès lors, publièrent leurs observations sous le titre de *chromatophorome* (Lexer, Dürck, Ravenna, Minelli, Hirschberg, Schieck, etc.).

Il y aurait, dans l'évolution du chromatophore, deux stades : un *stade jeune*, dans lequel les chromatophores ne contiennent pas de pigment (ce qui explique que l'on peut trouver des métastases non colorées, bien que la tumeur primitive soit pigmentée), et un *stade adulte* caractérisé par la présence de pigment (Martini, Schieck, Muscatello, Wiener).

D'autres auteurs, tout en admettant la nature conjonctive de la tumeur, la font dériver des *endothéliums lymphatiques* ou sanguins (von Recklinghausen, Bauer, Ziegler, Lubarsh, Kierstein, Lævenbach, Seybold).

Pour Bernhardt, ce sont des périthéliomes.

D'après Aievoli (1907), les tumeurs mélaniques sont une aberration des germes du mésenchyme cellulaire et de l'angioblaste. Il propose le nom de *mélanomésenchymomes* ou *angiomésenchymomes mélaniques*.

D'autres, enfin, en font des *sarcomes purs* (Cornil et Ranvier, Lagrange, Béchaux, etc.).

« Leur point de départ est dans les membranes pigmentées de l'œil et dans le tissu cellulaire sous-cutané. Les cellules qui le composent sont arrondies, polygonales ou fusiformes, c'est-à-dire qu'elles correspondent aux variétés de sarcomes élémentaires.

« En somme, n'était le pigment, les sarcomes mélaniques ne pourraient se différencier de la grande majorité des sarcomes ordinaires, aussi peut-on dire que ce qui constitue le caractère spécifique de ces tumeurs, c'est la présence de granules noirs dans l'intérieur des cellules.

« Les sarcomes mélaniques constituent une espèce morbide bien tranchée, très distincte des autres formes de sarcome, par la tendance de leurs éléments à devenir complètement noirs et par la même tendance de leurs productions secondaires, nées loin de la tumeur primitive (Cornil et Ranvier).

Cependant, la théorie du *nævocarcinome* de Unna conserve ses défenseurs en Allemagne : Hodara, Scheubert, Krompecher, Joseph, Abesser, Larass ; en France, Darrier l'admet :

« Les nævi au point de vue histologique sont des épithé-

liomes nævo-cellulaires bénins. » La structure des nævo-carcinomes qui se développent à leur niveau est spéciale. « Leurs éléments sont globuleux ou fusiformes, quelquefois pigmentés et disposés en amas compacts, en travées mal limitées ou dans des alvéoles. Parfois l'apparence est absolument celle d'un sarcome. »

En Angleterre, Schalk admet le nævocarcinome. Le point de départ est bien dans les cellules pigmentées de l'épiderme. Celles-ci croissent dans le tissu conjonctif du chorion et se séparent en réseaux cellulaires indépendants. Par développement ultérieur ces cellules prennent les propriétés du tissu conjonctif, et spécialement des chromatophores.

Ménétrier admet l'existence de deux formes : sarcome et épithéliome, mais il rejette absolument l'hypothèse des chromatophoromes. Pour lui, les épithéliomes mélaniques de la peau se développent constamment aux dépens d'un nævus et jamais sur une surface de peau antérieurement normale.

Histologie du nævus. — Dans un nævus pigmenté l'examen histologique montre que le pigment peut se trouver sous des formes différentes et dans des éléments également différents :

1° Dans les cellules épithéliales de la couche profonde de l'épiderme, qui, aux faibles grossissements, dessine une ligne noire continue, c'est une pigmentation analogue à celle de la peau du nègre.

2° Sous l'épiderme, dans les papilles généralement hypertrophiées, on trouve des blocs pigmentaires amorphes, irréguliers, dans lesquels on a peine à reconnaître une structure cellulaire quelconque.

3° Des éléments conjonctifs fusiformes ou étoilés peuvent également être chargés de pigment; ce sont les chromato-

phores, source possible d'une évolution sarcomateuse mélanique.

4° Enfin, les cellules hétérotopiques (cellules du nævus groupées en amas dans la profondeur, cellules épithéliales anormales ressemblant aux cellules basales, peuvent également être chargées de pigment. Elles se présentent en lobes et lobules de cellules épithéliales polyédriques, anguleuses, tassées les unes contre les autres, dans un stroma conjonctif délicat; elles ont un gros noyau, rond ou ovoïde, un nucléole petit et fortement coloré. Leur charge pigmentaire est très inégale; chez les unes le pigment apparaît dans la portion périphérique du protoplasma, en fine poussière brune; d'autres présentent cette teinte brune dans toute l'étendue du corps protoplasmique, ou encore des grains plus volumineux, bruns ou noirs, remplissent les cellules au point de rendre leur noyau invisible.

A côté des éléments restent complètement incolores.

C'est aux dépens de ces cellules épithéliales hétérotopiques que se développe l'*épithéliome* mélanique.

a) *Epithélioma mélanique*. — Un petit cancer mélanique développé sur un nævus du gros orteil, et accompagné de métastases ganglionnaires inguinales, va nous fournir un exemple complet de ce genre de tumeur.

La tumeur, enlevée chirurgicalement, avait la forme d'un champignon, saillant à la surface de la peau et ne pénétrant que fort peu dans la profondeur.

En coupe, le tissu en est formé de lobes et de lobules de cellules d'apparence épithéliale, maintenues dans un stroma conjonctif adulte. L'épithélium de la surface est partout distinct des masses cellulaires néoplasiques; il est interrompu par suite de l'ulcération du sommet de la tumeur; à la base, il s'épaissit, envoie des prolongements inter-papillaires hypertrophiques qui, en connexion avec les cellules néoplasiques, ne se confondent nullement avec elles.

Les cellules néoplasiques ressemblent aux cellules hétérotopiques précédemment décrites; elles sont seulement plus

volumineuses, manifestement hypertrophiques. Elles sont polygonales, ou de forme variable selon les hasards de la compression qui les agglomère en lobules plus ou moins arrondis. Leur noyau, rond ou ovoïde, renferme une chromatine finement grenue, et un nucléole rond, fortement coloré, souvent hypertrophique. La plupart des éléments ne paraissent pas renfermer de pigment, un petit nombre présente une teinte de lavis à peine indiquée dans leur protoplasma, et la matière mélanique, aux forts grossissements, y paraît finement grenue, brunâtre ou jaunâtre; quelques-unes seulement sont, au contraire, très fortement pigmentées et transformées en blocs noirs, sans détails de structure reconnaissables. De celles-ci, quelques-unes sont dans le stroma.

Dans le stroma, les vaisseaux sont assez abondants, leurs parois sont normales; à la surface, les capillaires sont très dilatés, entourés de leucocytes en diapédèse, en raison de l'infection secondaire du tissu ulcéré.

En somme, la lésion paraît bien constituée par la prolifération excessive des cellules de *nævi*, restées conformes à leur type, mais manifestement hypertrophiques. L'épithélium de surface ne participe aucunement à la néoplasie. »

Ménétrier, d'ailleurs, conseille les deux théories épithéliale et conjonctive : il est incontestable qu'aux dépens des *nævi* se développent de vrais sarcomes à cellules fusiformes.

b) *Sarcome mélanique*. — Le corps de la tumeur est essentiellement constitué par un tissu dont les cellules allongées fusiformes ou étoilées ressemblent absolument aux éléments du sarcome fasciculé. Elles sont mêlées de cellules rondes, de cellules géantes et soutenues dans un stroma de fibrilles conjonctives qui forme un feutrage continu dans toute la tumeur. Il est exceptionnel que toutes les cellules soient chargées de pigment. Souvent, au contraire, et même alors que l'apparence de la tumeur à l'œil nu était fran-

chement noire, on ne trouve sur les coupes que de rares cellules infiltrées de pigment, et dans la plupart les grains de mélanine sont discrètement répartis et peuvent même manquer complètement. Dans les cellules finement fusiformes, à pôles effilés, le pigment grenu, noir, ou simplement jaunâtre, se trouve à la périphérie de la cellule, le noyau ne renferme pas de pigment; quand la pigmentation est très accentuée, tous les détails cellulaires en sont masqués et la cellule se présente comme un bloc noir, d'apparence amorphe.

Il y a d'ailleurs d'assez nombreuses variétés dans les formes cellulaires, et notamment de vrais chromatophores, caractérisés par leurs prolongements multiples, rubannés, la richesse de leur protoplasma et les grains pigmentaires qui infiltrent le protoplasma. En raison de la longueur des prolongements et des directions divergentes qu'ils affectent, il y a alors avantage à étudier ces cellules par des dissociations et non sur les coupes...

Les cellules pigmentées sont surtout au pourtour des vaisseaux.

A. et H. Malherbe n'admettent pas la spécificité des tumeurs mélaniques. Ils admettent que tous les sarcomes sont pigmentés peu ou prou et que ce n'est qu'une question de degré.

La mélanose est le résultat d'une activité cellulaire exagérée, activité que s'exagère en prenant comme matière première la substance colorante du sang. Elle n'est que la reproduction à l'état pathologique du travail physiologique qui aboutit à la pigmentation normale.

Tripiër n'admet pas la classification des tumeurs d'après la forme des cellules, en sarcomes et épithéliomes. Il oppose à cette théorie la théorie tissulaire rangeant les tumeurs suivant leur tissu d'origine, et attribue

à toutes les tumeurs mélaniques, même celles que l'on appelle ordinairement sarcomes, une origine *épithéliale*.

Les sarcomes mélaniques de la peau sont parfois désignés sous le nom de carcinomes. En effet, certaines tumeurs présentent, au milieu du stroma conjonctif, de nombreuses cavités de volume variable et qui sont remplies de cellules : d'où le nom attribué à ces tumeurs de *sarcome alvéolaire*; tandis que d'autres tumeurs n'offrent que des amas cellulaires peu volumineux et plutôt des cellules irrégulièrement réparties entre les fibres conjonctives à la manière de carcinomes. Mais ce qu'il y a de non moins positif, c'est que, sur toutes les tumeurs, on trouve à la fois des points ayant les caractères de sarcome et ceux du carcinome avec des cellules qui sont évidemment de même nature. Le noyau de ces diverses cellules est identique. Il en est de même du protoplasma cellulaire dont le volume varie seulement suivant le développement que ces cellules ont pu prendre. Mais sur les unes et les autres on peut trouver çà et là des traces de pigment noir qui ne laissent aucun doute sur leur identité. On en trouve aussi dans les cellules dites conjonctives; ce qui complète l'identité de nature de ces cellules avec celles qui forment les masses néoplasiques et avec les cellules du corps de Malpighi devenues anormales et également pigmentées.

On peut voir, en effet, que les cellules ont le même aspect que les cellules de la couche de Malpighi au point de vue du noyau et de la substance protoplasmique dont la quantité et la forme sont seulement variables. Mais on y trouve aussi des granulations pigmentaires, surtout au niveau des cellules basales et des cellules polygonales avoisinantes, d'autres fois au niveau du stratum granulosum. Du reste, la couche de Malpighi est ordinairement augmentée de volume et plus ou moins déformée au niveau des altérations sous-jacentes. Il n'est même pas rare de trouver des points ulcérés où les

lésions ont tout à fait l'aspect de l'épithéliome cutané ulcéré.

La forme histologique que l'on appelle communément sarcome alvéolaire mélanique est donc un *épithélioma atypique*, capable de débiter dans le tissu sous-épithélial, sans que cela infirme leur origine épithéliale.

Le pigment, dont l'origine est dans les cellules épithéliales pigmentées à l'état normal, est répandu en plus ou moins grande quantité dans le protoplasma apparent des cellules atypiques, comme dans celui des cellules du corps muqueux, sous la forme de très fines granulations sphéroïdales à contours noirs indécis, pouvant ne donner qu'un aspect fumeux, mais qui sont très apparentes et très caractéristiques lorsqu'elles sont abondantes... Le pigment est répandu non seulement dans le protoplasma des cellules, mais encore dans leur substance intermédiaire qui est confondue avec elles, de telle sorte qu'à sur les points où les cellules sont nombreuses on ne saurait distinguer leur limite...

Les tumeurs mélaniques ne sont pas toujours ainsi pigmentées et notamment au début, car elles peuvent ne présenter qu'une pigmentation assez minime pour passer inaperçue, tandis que les productions ultérieures de récurrence et de généralisation offrent une pigmentation plus accusée et naturellement plus manifeste. La moindre trace de pigment suffit à établir le diagnostic.

On voit, par l'exposé de ces interprétations histologiques, la complexité apparente de cette étude.

Nous ne voulons pas ajouter à l'obscurité qui règne à ce sujet, mais nous nous sommes rendu compte à l'examen des observations publiées que :

La classification des tumeurs mélaniques en sarcomes et épithéliomes repose sur des caractères dont l'interprétation varie avec chaque observateur. D'ailleurs, elle ne

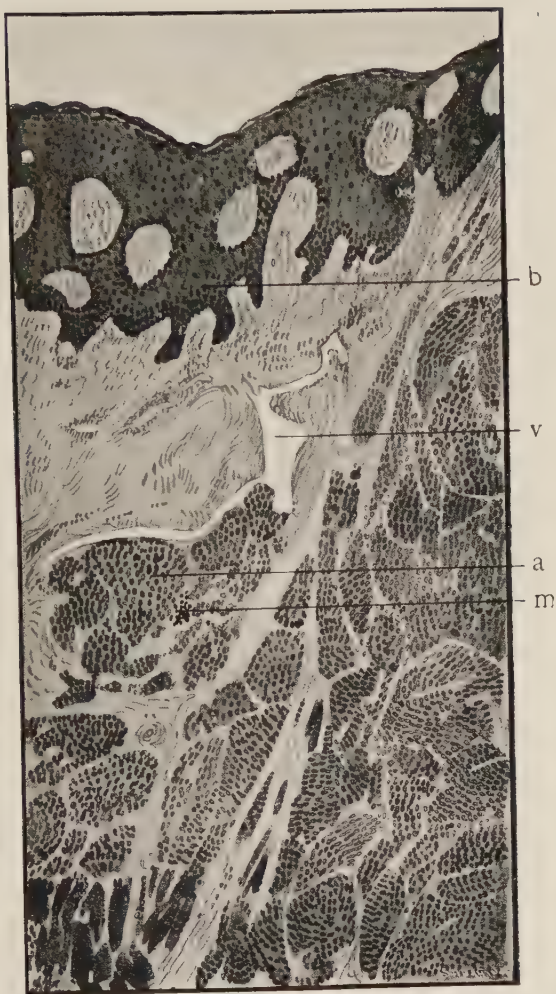


FIG. II

Épithéliome mélanique de la peau. (F..., Antoinette, obs. III.)

a, Cellules néoplasiques. — *b*, Hyperplasie du corps de Malpighi.
v, Vaisseau. — *m*, Amas de pigment mélanique.

possède, au point de vue clinique, aucune valeur. On ne peut établir aucune différence clinique entre les tumeurs mélaniques classées sous le nom d'épithéliomes et celles qui sont désignées comme sarcomes.

Nous rapportons cependant ici la figuration histologique d'une tumeur mélanique. (C'est la tumeur primitive de l'observation III.) Elle nous paraît présenter le schéma de toutes les tumeurs mélaniques cutanées au nombre d'une cinquantaine, dont nous avons pu faire l'examen histologique.

Elle nous paraît devoir être rangée sous le nom d'épithélioma et répond aux descriptions de Ménétrier et de Tripier.

On y voit l'épiderme épaissi, le corps de Malpighi très hyperplasié.

Le derme est traversé de vaisseaux nombreux à large lumière.

Puis la tumeur commence, formée d'amas de cellules néoplasiques rangées grossièrement sous forme d'alvéoles, séparés par des travées de tissu conjonctif. Les cellules de la tumeur sont polygonales, à noyau vésiculeux très net, entouré d'une mince pellicule de tissu néoplasique.

Ces cellules ne sont pas pigmentées et, à première vue, on n'hésiterait pas à croire à un épithélioma cutané banal. Il s'en distingue cependant par deux particularités, qui sont constantes sur nos préparations histologiques :

a) Les cellules néoplasiques ne sont pas en continuité avec l'épiderme. La tumeur semble développée dans le tissu sous-épithélial, sans que cela infirme, d'ailleurs, leur origine épithéliale (Tripier).

b) On voit (*m*) dans les travées du tissu conjonctif qui séparent les amas cellulaires un groupe de points noirs indépendants des cellules de la tumeur et qui apparaissent, à un fort grossissement, sous forme de masses arrondies ou ovalaires, toutes semblables, allongées dans le sens des fibres, formées, semble-t-il, de l'agglomération de grains mélaniques. Elles sont analogues, à un fort grossissement, à celles que représente la figure III.

Sur cette préparation (fig. II), les cellules néoplasiques sont dépourvues de pigment. C'est l'exception. Le plus souvent, à côté des masses arrondies de pigment que l'on rencontre dans les travées, surtout aux carrefours vasculaires, les cellules néoplasiques elles-mêmes ont une teinte fumeuse; à un fort grossissement, elles apparaissent bourrées irrégulièrement de fines granulations mélaniques (*v. b* de la fig. III).

Les conclusions que nous pouvons tirer de l'examen de nombreuses préparations qui sont celles de tumeurs cutanées mélaniques dont nous connaissons l'évolution clinique sont :

a) *La classification des tumeurs mélaniques en sarcomes et épithéliomes n'a aucune valeur clinique.*

b) *L'examen histologique d'une tumeur cutanée confirme la nature mélanique, mais ne peut pas permettre d'établir des différences dans le pronostic.*

c) *Ces tumeurs nous paraissent se rapprocher de l'épithélioma cutané banal dont elles se distinguent par leur indépendance apparente de l'épiderme et la présence de pigment mélanique dans les travées conjonctives et à l'intérieur des cellules néoplasiques.*

CHAPITRE II

Étude chimique.

La discussion des analyses chimiques et la valeur de leurs résultats sera mieux à sa place à l'exposé des théories pathogéniques auxquelles elles apportent leur appui.

Nous donnons ici seulement un court exposé des résultats contradictoires que donne l'étude chimique.

Elle est faite généralement sur des masses mélaniques volumineuses, ganglionnaires ou hépatiques. La matière colorante se présente alors sous forme d'une masse uniformément noire dans laquelle aucun tissu n'est plus reconnaissable. Sa consistance est ferme parfois, plus souvent ramollie; la masse ressemblant à de la poix, à de la poudre détrempée. Elle colore en noir le linge et les doigts de façon parfois tenace. Alibert relate que les écrivains s'en servent pour écrire.

Dès que parurent les premières observations de tumeurs mélaniques, des examens chimiques en donnèrent la teneur (Thénard et Clairon, Lassaigne, Barruel, Foy, Robin et Verdeil).

A mesure que s'identifièrent les hypothèses et les théories pathogéniques, les analyses chimiques furent dirigées dans le but déterminé de prouver ou d'infirmer, suivant les résultats positifs ou négatifs que donne la recherche du fer, l'origine hématique ou cellulaire du pigment.

Les défenseurs de la *théorie hématique* se fondent sur la *présence constante de fer*.

Les défenseurs de la *théorie cellulaire* appuient leur théorie sur l'*absence de fer* et la *présence constante de soufre*.

Virchow (1847) et Heintz ne trouvent pas de fer. Dressler (1865-69) trouve du fer et pas de soufre. Les résultats ne concordent pas avec ceux obtenus par Scherer en analysant la mélanine de la choroïde. Il montre qu'il n'y a pas concordance entre la mélanine de la choroïde et celle des tumeurs.

Berdez et Nencki (1886) retirent des tumeurs mélaniques de l'homme une substance qu'ils appellent « *phymatorhusine* », qui contient du soufre en quantité notable (10 p. 100) et pas de fer.

Ils retirent des tumeurs mélaniques du cheval « l'*hippomélanine* » riche en soufre (2,8 p. 100) et dépourvue de fer.

Ils n'admettent aucune relation chimique entre la substance colorante des mélanosarcomes et la matière colorante du sang. Le soufre en si grande abondance ne peut provenir que de l'albumine.

Miura (1887) confirme ces résultats. Il admet que la mélanine des tumeurs de l'homme est analogue à l'hippomélanine.

Mörner (1887) trouve, comme Berdez et Nencki, beaucoup de *soufre* (0,06 à 0,10 p. 100), mais il trouve aussi une quantité notable de *fer* (0,02 à 0,07). Pour cette raison, il admet que la matière colorante dérive de l'hémoglobine.

Nencki et Sieber (1888) décrivent un dérivé de l'hippo-

mélanine : l'acide hippomélanique, qui contient plus de carbone et moins de soufre.

Nencki (1888) objecte à Mörner que les préparations soumises à son analyse contenaient du fer parce qu'elles étaient très riches en cendres et que les cendres de tous les tissus, même non pigmentés, contiennent du fer.

Mörner (1888) confirme ses recherches précédentes : il y a du fer dans la matière colorante des tumeurs; l'urine mélanique contient du fer, tandis qu'il n'y en a pas dans l'urine normale.

Carbone (1890) confirme les résultats de Nencki, Brandl et Pfeiffer (1890) obtiennent des résultats analogues à ceux de Nencki sur certains points et à ceux de Mörner sur d'autres. Leur tumeur contenait un peu de soufre (1,93 à 3,65 p. 100) et du fer (0,4 à 0,6 p. 100).

Les mêmes contradictions se retrouvent dans les travaux qui suivirent :

Quelques auteurs trouvent du fer dans la proportion de 0,2 à 0,5 p. 100 (Helmann, von Zumbach). Zdarek et Zeynek insistent sur la présence constante du fer sous une forme stable.

D'autres contredisent ces résultats. Landwehr et Miura, Basile, Bakunin et Dragotti, ne trouvent pas de fer; Abel, Valillo, Primavera trouvent, à côté du soufre, une quantité minime de fer qu'ils attribuent à des impuretés ou à l'existence de petits foyers hémorragiques fréquents dans les tumeurs (Lustig).

Les recherches *microchimiques* faites dans le but de révéler la présence de fer sur les préparations histologiques de tumeurs mélaniques par les *réactions de Perls* (coloration bleue par le ferrocyanure de potassium) ou

de Quincke (coloration verte par le sulfure d'ammonium) donnèrent des résultats différents : Vossius, Wallach, Lagrange trouvent du fer; Perls, Lubarsh, Fazio, Pétrone eurent des résultats négatifs.

La teneur en *soufre* sur laquelle est basée la théorie cellulaire est confirmée par les travaux de Lustig, von Zumbach, Wolff, Primavera, Valillo.

On voit, d'après ce court exposé, les contradictions qui règnent au sujet du point le plus important de la composition chimique du pigment mélanique, c'est-à-dire la présence ou l'absence de fer, et l'on conçoit mal que des théories pathogéniques aient tenté de s'appuyer sur des caractères aussi discutés.

Mise à part la question si discutée de la présence du fer, ce que l'on sait du pigment mélanique se réduit à peu de chose.

On confond sous le nom de *mélanine* le pigment cutané et oculaire de l'homme et des animaux, le pigment des poils, des tumeurs mélaniques, dont l'identité n'est pas prouvée.

La *mélanine* est noire, insoluble dans l'eau, l'alcool, l'éther, le chloroforme, le sulfure de carbone et l'alcool acidulé par l'acide sulfurique. La potasse la dissout lentement avec dégagement d'ammoniaque. La mélanine de certaines tumeurs mélaniques est soluble (pseudo-soluble, R. Dubois) dans les alcalis et est précipitée par les acides, par l'acétate de plomb et le nitrate de baryum.

Les analyses ne concordent pas; elle renferme des cendres contenant du chlorure de sodium, du phosphate et du carbonate de calcium, ainsi qu'une grande quantité d'oxyde de fer.

On peut formuler, d'après quelques analyses chimiques, sa composition centésimale :

Carbone	58,08
Hydrogène	5,91
Azote.....	13,76
Oxygène	22,23

CHAPITRE III

La mélanose des animaux.

Les vétérinaires décrivaient, vers la fin du xviii^e siècle, une affection du cheval blanc localisée au fourreau de la verge et au pourtour de l'anus qu'ils appelaient hémorroïdes.

Les conditions qui présidèrent à son apparition (voir l'Historique) firent considérer d'abord cette affection comme particulière aux chevaux de robe blanche, héréditaire et contagieuse.

Des travaux nombreux de Trousseau et Leblanc, Trasbot, Lafosse, les études plus récentes de Leclerc, Peyronny, Morel, Petit, Vieillard et Panisset, enfin le mémoire et les observations nombreuses de M. le professeur Petit ont précisé les notions anatomiques et cliniques et éclairé la nature de la maladie.

La mélanose se rencontre presque exclusivement chez le cheval, très exceptionnellement chez d'autres animaux : race bovine, chien, chat, chèvre.

Le cheval de robe blanche ou grise est le plus souvent atteint; puis les chevaux de robe baie, gris pommelé, de robe alezanne, exceptionnellement de robe rouanne (Morel).

L'hérédité de l'affection n'est pas prouvée, malgré l'observation de Goletty Latournelle (v. Historique).

La *contagiosité* de cheval à cheval ou de cheval à homme n'est pas établie.

La *mélanose* du cheval se présente sous deux formes principales : la *mélanose*, ou infiltration mélanique ; les *mélanosarcomes*.

A. LA MÉLANOSE

Elle est caractérisée par l'accumulation anormale de pigment noir dans les différents tissus de l'économie.

a) *A l'état normal*, tous les chevaux blancs âgés présentent une accumulation de pigment noir dans les tissus en des points déterminés, à la surface des vaisseaux iliaques, sous les épaules, à l'insertion des muscles dentelé et rhomboïde (Leclerc, Peyronny, Morel).

b) *A l'état pathologique*, on trouve :

1° Au niveau de la peau, dans les régions anale, génitale, thoracique, temporale, parotidienne, c'est-à-dire dans les parties du corps plus exposées aux frottements (Trasbot, Morel), des tumeurs cutanées parfois énormes, parfois minimales : *fibromes mélaniques* du Cornil et Trasbot;

2° Dans les tissus des amas mélaniques disséminés partout, prédominant à l'abdomen, dans le bassin, sous les épaules, au cou et à la tête, sous forme de petites tumeurs arrondies, faciles à isoler du tissu conjonctif lâche qui les entoure.

Les ganglions inguinaux, cruraux, poplités, iliopectiniens, sacrés, lombosacrés, thoraciques et cervicaux ont une pigmentation spéciale. Les méninges de la moelle sont fréquemment engluées d'une bouillie noirâtre. Le foie et la rate sont pigmentés.

La mélanose infiltrée et les tumeurs cutanées qui l'accompagnent constituent une affection essentiellement bénigne, compatible avec une longue survie. Les tumeurs peuvent apporter, par leur volume, une gêne fonctionnelle, mais n'offrent aucun caractère de malignité.

B. MÉLANOSARCOMES

Ce sont des tumeurs malignes susceptibles de généralisation.

Elles siègent avec élection au pourtour de l'anus, au fourreau de la verge, au niveau des mamelles chez la femelle, où elles apparaissent de bonne heure, de 3 à 5 ans.

Ce sont des masses plus ou moins volumineuses, mamelonnées, grises en surface, noires à la coupe, adhérentes aux tissus voisins.

Ces tumeurs se généralisent à tous les organes, rate, foie, poumons, capsules surrénales. La rate est le plus souvent atteinte, seule ou avec le foie; sa surface est bosselée par des tumeurs arrondies de toutes dimensions.

Toujours à côté des mélanosarcomes il existe de la mélanose aux lieux d'élection, dans le bassin, sur les épaules.

Les symptômes auxquels ces tumeurs donnent lieu sont des symptômes fonctionnels de compression, gêne de la défécation, de la miction ou des fonctions génitales, paraplégie par compression de la moelle (Petit). D'autres symptômes sont dus à l'envahissement néoplasique des tissus : troubles respiratoires, insuffisance hépatique.

Leur pronostic est relativement grave, du fait de la généralisation. Mais cette généralisation est lente et n'apparaît que chez les chevaux âgés.

De cet exposé rapide de la mélanose du cheval, on voit que cette maladie se rapproche des tumeurs mélaniques de l'homme par la coloration noire des tumeurs, la tendance à la généralisation. Il est cependant difficile d'admettre l'identité des deux maladies dont l'une est essentiellement maligne, l'autre d'une bénignité remarquable, à moins, cependant, de supposer que la mélanose du cheval est une infection existant de façon constante chez cet animal, persistant à l'état atténué pendant de longues années, avant de se généraliser au moment où l'organisme se trouve du fait de l'âge en état de moindre résistance, ce qui est une analogie avec les tumeurs mélaniques de l'homme qui sommeillent sous forme d'infection atténuée dans un « nævus » ou une tache mélanique, avant de donner lieu, à un âge avancé ou sous des influences traumatiques, à une généralisation mélanique.

CHAPITRE IV

Théories pathogéniques.

HISTORIQUE

Avant la dénomination de Laennec, les observateurs ne distinguaient pas les tumeurs mélaniques du fungus sanguin, et les vétérinaires décrivaient la mélanose du cheval sous le nom d'*hémorroïdes*.

Laennec leur donne le nom de *mélanose*; il en fait une variété de cancer, vivant d'une vie indépendante, destiné à se ramollir en affectant l'organisme. Cette opinion fut admise ensuite par Alibert, Trousseau et Leblanc, Cruveilhier; mais ces auteurs confondaient sous le même nom des affections très diverses.

Puis d'autres opinions se font jour : Breschet, 1821, fait dériver du sang la matière colorante : « Le tissu de la tumeur n'est autre que la trame de l'organe où la matière colorante s'est épanchée. » Andral donna à cette opinion l'appui de son autorité et pendant longtemps on considéra la mélanose comme une sorte d'imprégnation des tissus sains ou morbides par une matière colorante, dérivée du sang (Meckel, von Walther, Lobstein, Meyen). S'il paraissait alors facile d'expliquer la couleur de ces tumeurs, c'est que l'on confondait sous le même nom des productions de nature toute différente : ecchymoses, infiltration sanguine.

Les recherches des vétérinaires, et la constatation faite par Brugnone, Gohier, que la mélanose est l'apanage des chevaux de robe blanche, firent surgir une opinion nouvelle sur la nature de la mélanose. On attribua la coloration des

tumeurs à une *aberration de pigment*, à son accumulation pathologique chez les sujets qui en manquent, là où il se trouve normalement chez les individus à peau colorée.

Puis, de ce fait que les tumeurs mélaniques ont leur siège primitif presque exclusivement au niveau de la choroïde et de la peau, où se trouve du pigment à l'état normal, une théorie fut émise faisant de ces tumeurs un cancer des tissus pigmentés et attribuant à la *cellule* l'élaboration du pigment (Virchow).

Cependant, d'autres auteurs, frappés de l'allure infectieuse de la maladie, tentèrent des inoculations et admirent la nature probablement *infectieuse* ou parasitaire de la maladie.

A ces premiers travaux, les recherches chimiques bientôt nombreuses, les études microscopiques, les recherches expérimentales apportèrent leur contribution et leurs arguments à l'une ou l'autre des théories qui se sont opposées et sont soutenues encore actuellement :

Théorie hémalique qui fait dériver du sang la matière colorante des tumeurs;

Théorie cellulaire, qui fait dériver le pigment d'une activité métabolique de la cellule;

Théorie infectieuse ou parasitaire.

Nous allons exposer ces trois théories avec les arguments que l'on peut apporter en faveur de chacune ou leur opposer.

Mais il convient avant, pour ne pas égarer la discussion, de dire un mot de ce qu'il est convenu d'appeler les *fausses mélanoses*.

Les pseudo-mélanoses.

Il faut réserver le nom de mélanose « aux affections seules qui présentent à l'examen anatomique et chimique des granulations brunes ou noires qui caractérisent la substance déterminée par Robin sous le nom de *mélanine* » (Cornil et Traslot) et dont nous interpréterons la nature.

On doit, en tous cas, éliminer de son cadre, d'après Robin et Heurtaux, les affections caractérisées par leur coloration noire et provenant :

1° De l'introduction dans l'organisme de poussières noires qui se fixent dans les tissus.

2° De la formation dans l'organisme de composés chimiques de teinte noire.

3° De modifications survenues accidentellement dans certaines matières colorantes naturelles des liquides ou des solides, comme celles de la bile, des hématies.

1° Mélanoses par introduction dans l'économie de poussières noires.

A la *peau*, la coloration noire est produite souvent par pénétration provoquée (tatouages) ou accidentelle de particules métalliques (piqueurs de meules, forgerons) ou minérales (ardoisiers).

Aux *poumons*, l'anthracose a été longtemps confondue avec la mélanose. Son étude a donné lieu à de nombreux travaux de Tardieu, Robin, Traube, Monneret, et les travaux de Laennec, Melsens, Natalis Guillot, ont été les premiers à la distinguer de la mélanose vraie. La matière noire se trouve par places sous forme d'amas irréguliers absolument noirs, déposés dans les cellules épithéliales, dans les cellules conjonctives des cloisons, autour des vaisseaux, dans les ganglions lymphatiques, dans les expectations noires.

Le diagnostic avec la mélanose sera traité, lorsque nous décrirons la généralisation pulmonaire mélanique. On donne comme principal élément de ce diagnostic l'insolubilité de particules de charbon dans tous les réactifs caustiques, acides ou alcalins.

2° Mélanoses par formation dans l'économie de composés chimiques de couleur noire.

Il faut signaler la coloration noire du cristallin dans certains cas de cataracte noire.

La *peau* peut prendre cette coloration locale ou générale dans des conditions nombreuses des causes externes : mélanodermies de la phthyriase, des morphinomanes; celles par pénétration de sel d'argent, d'arsenic, et les mélanodermies de cause interne (maladie bronzée d'Addisson, syphilis, grossesse, tuberculose, pellagre, malaria). La même coloration peut se voir à la marge d'abcès ou de trajets fistuleux fétides de longue durée, entretenus par une carie ou une nécrose.

3° Mélanose hématique.

Il est difficile de distinguer nettement la mélanose de la coloration des tissus par le pigment sanguin, puisque certains auteurs pensent que la mélanose n'est elle-même que la matière colorante du sang répandue dans le tissu d'une tumeur.

Cependant, il y a des cas où l'origine hématique du pigment est évidente :

a) *Dans les tissus ou les humeurs de l'organisme* : au niveau de la *peau*, la coloration des ecchymoses, ou les taches localisées de l'eczéma variqueux, des gangrènes, de l'insolation, des points de contusion chronique (bandage, ceinture, corset).

Dans les *poumons*, dans les cas de congestion intense, chez les sujets morts asphyxiques on trouve des granulations noires circonscrivant les lobules par des lignes noires et ap-

paraissant au microscope groupées autour des vaisseaux (Heurtaux).

Le pigment contenu normalement dans la *rate* relève de cette origine (Kœlliker et Ecker). Les globules du sang se détruisent dans la rate, se fragmentent et donnent lieu à des granulations pigmentaires rouges, puis noires.

Dans le *foie*, le *cerveau*, cette coloration apparaît dans la *mélanémie*.

Des kystes hématiques (corps thyroïde, ovaire) peuvent prendre à la longue une coloration noire (kyste de l'ovaire tordu).

Cette teinte noire se montre enfin au niveau des *séreuses*, du péritoine autour des granulations néoplasiques ou tuberculeuses. Elle tapisse la tunique vaginale dans les hématoctèles de date ancienne.

Au niveau des *muqueuses* (apparence marbrée de la muqueuse gastrique dans les gastrites alcooliques).

b) *Dans les tumeurs* :

Enfin, dans les tumeurs, des foyers ecchymotiques peuvent prendre une coloration tellement noire que l'aspect anatomique est celui d'une tumeur mélanique. Ce sont les fausses mélanoses de Broca, Lebert (*Bull. Soc. anat.*, 1852) ou tumeurs mélaniques par épanchement sanguin. Celle qui est décrite par Ordonnez (*Bull. Soc. anat.*, 1858, p. 119) et citée comme tumeur mélanique par épanchement sanguin, nous paraît être plutôt une tumeur mélanique vraie.

« Ce sont surtout les tumeurs molles, très vasculaires, exposées à des mouvements répétés, à des frottements, à des violences extérieures, telles que celles du testicule, des membres, de l'orbite, qui seraient dans ce cas. » (Heurtaux).

Les caractères de la pseudo-mélanose hématique seraient reconnaissables au microscope : « Elle se présente sous forme de granules plus ou moins régulièrement arrondis ou ovoïdes et d'un rouge pourpre ou orangé caractéristique, d'autant plus foncés et plus noirâtres qu'ils sont plus petits ; ils sont insolubles dans la soude, la solution de potasse

saturée, froide ou chaude, l'ammoniaque, l'eau, l'éther, l'alcool, la glycérine, les acides acétique, azotique et chlorhydrique. Seul l'acide sulfurique, en contact 15 à 30 minutes, dissout les grains d'hématosine récemment ou anciennement formés, en colorant en jaune rougeâtre le réactif ou les tissus. » (Heurtaux).

I. — THÉORIE HÉMATOGÈNE

C'est la théorie qui fait dériver du sang la matière colorante des tumeurs mélaniques.

Breschet (1821), le premier, exprime cette opinion. « La matière colorante dérive du sang... Le tissu de la tumeur n'est autre que la trame de l'organe où le sang s'est épanché. »

De nombreux observateurs, parmi ceux qui suivirent, acceptèrent cette hypothèse et la mélanose fut souvent, de ce fait, décrite sous le nom de *fungus mélanode*.

Puis, peu à peu, avec les recherches chimiques, avec les examens anatomiques, s'identifièrent les arguments favorables à cette théorie, à laquelle l'expérimentation apporte aussi son appui.

a) *Les recherches chimiques* tentèrent de prouver, en mettant en évidence la *présence de fer* dans le tissu des tumeurs mélaniques, l'origine de la matière colorante aux dépens de l'hémoglobine.

Dressler (1865) ne trouve pas une concordance chimique entre la mélanine de la choroïde et la mélanine des tumeurs; le premier, il trouve du fer dans les tumeurs.

Vossius (1885), à l'examen microchimique de tumeurs mélaniques de l'œil, par les réaction de Perls et de

Quincke, trouve du fer six fois à l'examen de dix tumeurs et admet pour cette raison l'origine hématogène de la matière colorante.

Ces recherches, confirmées par de nombreux auteurs (Hirschberg, Harris, Hamburger, Mörner), qui trouvent le fer de façon constante et stable, furent attaquées par les partisans de la théorie cellulaire, qui apportent de nombreux examens où l'absence de fer était démontrée.

Les partisans de la théorie hématogène émirent alors l'opinion que le fer n'existe dans ces tumeurs qu'à certaines périodes : il n'est qu'une étape du développement de la matière colorante.

Pour Rindfleisch et Harris (1885), la mélanine n'a aucun rapport avec la formation des pigments de la choroïde et de la peau, mais avec la moelle des os où s'élaborent les pigments sanguins normaux. Rindfleisch rapproche le processus de la formation du pigment mélanique de celui de la mélanémie palustre. La maladie serait due à ce que les cellules chargées de former normalement un pigment chargé de fer élaboreraient un pigment anormal privé de fer.

Schmidt et Neumann expliquent que l'on peut, dans certains cas, ne pas trouver de fer.

Neumann (1889) rappelle les travaux de Kelsch d'après lesquels on peut considérer comme certain que dans la mélanémie le pigment sanguin est dû à des troubles survenus dans les hématies, troubles dus au poison malarique. Il admet que le pigment mélanique survenant dans des conditions pathologiques et présentant des propriétés communes à celui de la mélanémie, provient directement de l'hémoglobine, sans qu'il soit pour cela besoin d'un

stade intermédiaire dans lequel le pigment posséderait les caractères de l'hémosidérine. En effet, tandis que l'hémosidérine, dans les recherches de Schmidt, ne se transforme en mélanine qu'au bout de très longtemps, ce stade intermédiaire manque dans la mélanine des tumeurs.

Schmidt (1889) admet que la présence du fer dans le pigment sanguin n'est qu'une étape du développement de la matière colorante qui paraît stable. Le fer disparaît avec l'âge, de telle sorte qu'il y a un pigment granulé d'origine hématique qui ne renferme plus de fer. Il confirme l'opinion de Neumann qui admet que dans les extravasats et les thromboses l'hémoglobine se divise en deux pigments différents, l'un renfermant du fer cristallisable : l'hématoïdine; l'autre renfermant du fer granulé : l'hémosidérine. L'hémosidérine provient de l'action des tissus vivants et par conséquent ne se trouve qu'à la périphérie des extravasats; l'hématoïdine est dans le centre des extravasats et provient d'un processus purement chimique indépendant de toute influence vitale. La formation du pigment n'est donc pas, d'après lui, un processus local, mais il est bien d'origine sanguine. Le pigment transporté dans la tumeur par la voie sanguine pénètre dans les plus petits vaisseaux, infiltre les endothéliums, tombe dans les fentes lymphatiques, arrive dans les cellules néoplasiques pour être pris en partie par elles.

Schmidt et Neumann concluent que « l'absence des granulations d'hémosidérine et la présence exclusive de pigment mélanotique ne possédant pas les réactions du fer dans les tumeurs mélaniques ne peuvent être considérés comme un argument contre l'origine aux dépens de la matière colorante du sang et de l'hémoglobine, car

dans les tumeurs le sang subit de profondes modifications.

Brandl et Pfeiffer admettent l'origine hématique, parce que, dans un cas, ils ont trouvé une diminution considérable de l'hémoglobine tombée au quart de la normale et parce que les globules rouges, à l'examen du sang, ont diminué de moitié.

Les recherches chimiques plus récentes de Helman, von Zumbach, Zdarek et Zeynek apportent à la théorie hématogène la confirmation des premiers travaux, en révélant dans la matière colorante la présence du fer de façon constante et sous une forme stable.

b) *Les examens histologiques* s'attachent à prouver l'origine hématique du pigment en montrant qu'il existe un rapport constant entre la présence du pigment dans les tumeurs et des troubles de la vascularisation : les uns insistent sur la richesse en vaisseaux du tissu de ces tumeurs; d'autres sur ce fait que le dépôt du pigment se fait avec élection au voisinage des vaisseaux et que lorsqu'il existe des extravasats, la pigmentation est plus accusée dans leurs limites.

Langhans (1870) crut avoir observé les formes de transition entre les globules rouges extravasés et les corps pigmentaires. Sur un mélanome de la cornée, il constate que :

a) Tout le pigment est intracellulaire.

b) La forme des grains de pigment les plus volumineux rappelle la forme des globules rouges; ils sont arrondis de face, de forme discoïdale vus de profil;

c) La richesse en vaisseaux facilite les formes de pas-

sage; la périphérie de la tumeur, peu vascularisée, était libre de pigment, tandis que le centre, pourvu de volumineux vaisseaux, était brun noirâtre. Dans les alvéoles, les cellules centrales, situées loin des vaisseaux, renfermaient peu de pigment, tandis que les cellules situées contre le stroma étaient fortement pigmentées:

d) La formation des vaisseaux est précoce et précède la formation des cellules de la tumeur.

Steinmetz, dans sa thèse, se rattache à cette opinion de Langhans et fait remarquer que, dans un cas de mélanosarcome avec métastases colorées et non colorées, il a observé, dans les cellules, des formes de transition allant du pigment mélanique au pigment rouge du sang. De plus, la prédominance de la pigmentation du stroma par rapport au tissu propre de la tumeur, la plus forte coloration de la périphérie du contenu des alvéoles, le fait que des cellules normales (dans le rein) présentent le même pigment que les cellules de la tumeur, la présence d'un tissu morbide, non pigmenté d'abord, parlent en faveur de l'origine hématique du pigment.

Clauzel (1874) admet l'origine hématique de la matière colorante et donne comme argument les variations de coloration du jaune au noir. Il admet, comme Breschet, que la mélanose n'est qu'un accident de certaines tumeurs.

Gussenbauer décrit, en faveur de l'origine hématogène, la disposition du pigment, l'accumulation des grains de pigment le long des vaisseaux, la thrombose à la limite de la tumeur en croissance. Le pigment se forme localement aux dépens des globules rouges. Gussenbauer distingue trois stades dans le processus : 1° ectasie des vais-

seaux et stade globulaire; 2° décoloration des globules rouges, transfusion et diffusion dans les tissus de l'hémaline dissoute dans le plasma sanguin et imbibition des tissus parenchymateux; 3° condensation de la matière colorante et réunion en amas. Putiata se rallie à cette opinion.

Birnbacher (1883) décrit ainsi le processus de la pigmentation : il se fait une stase sanguine dans un capillaire et diapédèse de globules rouges. Une fois hors des vaisseaux, ou bien les globules rouges se fragmentent et forment le pigment interstitiel, ou bien ils sont absorbés par les éléments du sarcome et les cellules qui les forment.

Oppenheimer (1886) décrit aussi l'issue des globules rouges hors des vaisseaux et leur englobement par les cellules de la tumeur. Il admet une théorie intermédiaire à la théorie hémotogène et à la théorie cellulaire : ce sont les cellules de la tumeur qui forment le pigment; elles se procurent dans le sang le matériel nécessaire et probablement ce sont les globules rouges qui le fournissent.

Les frères Malherbe, en 1904, se rallient à cette théorie. Ils admettent que tous les sarcomes sont pigmentés peu ou prou et que ce n'est qu'une question de degré. La mélanose est le résultat d'une activité cellulaire exagérée, activité qui s'exerce en prenant comme matière première la substance colorante du sang. Elle n'est que la reproduction à l'état pathologique du travail physiologique qui aboutit à la pigmentation normale. La mélanose n'apporte au cancer aucun élément de gravité.

c) La théorie hémotogène s'appuie aussi sur des faits d'*expérimentation* et sur l'étude des mélanines artificielles.

Langhans, introduisant sous la peau des caillots de sang, obtenait un pigment brun, analogue au pigment mélanique. Quincke arrivait au même résultat en faisant pénétrer sous la peau de la grenouille des fragments de moelle de sureau imbibée de sang.

Pouchet a multiplié dans ce sens les recherches expérimentales. Il admettait, en 1880, qu'on peut produire, en partant du sang normal, une substance ayant toutes les apparences et les propriétés du pigment de la choroïde et des tumeurs mélaniques. Il suffit, pour cela, dit-il en 1887, de mettre le sang encore contenu dans les vaisseaux ou recueilli après la mort, en présence d'une solution de sublimé dans l'alcool.

Une injection d'alcool au sublimé dans le cœur d'un chien fait retrouver du pigment mélanique dans le sang du cœur, ou en masses sphériques dans le mésentère, ou en amas annulaires dans les épithéliums.

D'autres preuves que donne par analogie l'étude des mélanines chez les animaux inférieurs, ont été apportées pour défendre l'origine hématogène.

List a pu constater, chez quelques amphibies, des granulations pigmentaires se former aux dépens des érythrocytes, abandonner les vaisseaux et passer dans les tissus.

D'autres auteurs font valoir le fait que le pigment n'apparaît chez l'embryon qu'après la formation des globules rouges (à quoi on objecte que la mélanine existe chez les mollusques qui ne possèdent pas d'hémoglobine).

Ehrmann, par analogie avec ce qui se passe dans la malaria, admet la formation de la mélanine des tumeurs dans le sang, de même que la mélanine se forme dans les globules rouges envahis par le parasite de la malaria.

On le voit, la théorie qui fait dériver la matière colorante des tumeurs mélaniques de l'hémoglobine est fondée sur des preuves diverses : *preuves chimiques*, se résumant en la recherche du fer; *preuves histologiques*, basées sur l'étude de la vascularisation et de ses rapports avec les zones pigmentées; et enfin *preuves expérimentales* (production de pigment aux dépens du sang).

Cette théorie a une longue histoire : depuis 1821, elle a trouvé, pour la défendre, de nombreux défenseurs, et encore elle rallie les opinions de Dubrow, des frères Malherbe, de Lagrange.

Les objections sont nombreuses, que l'on pourrait opposer aux partisans de cette théorie. Nous renvoyons à l'article de Ducceschi où une série de points est discutée. L'exposé des autres théories et des arguments qu'elles font valoir mettra en relief, mieux qu'une discussion, les points faibles de la théorie hématogène.

II. — THÉORIE CELLULAIRE

A la théorie qui fait dériver du sang la matière colorante des tumeurs et qui fut admise d'abord : *théorie hématogène*, s'opposa bientôt une *théorie cellulaire*, d'après laquelle : « *Le pigment des tumeurs mélaniques résulte d'une activité spéciale, métabolique, des cellules de la tumeur.* »

Virchow, le premier, discute la théorie hématogène, qu'il n'admet pas; il pense que le pigment résulte d'une activité métabolique des cellules ou d'une propriété spéciale des sucs du corps.

Les arguments se multiplièrent bientôt en faveur de

cette théorie, s'opposant aux preuves qu'apportaient en même temps les auteurs qui soutiennent la théorie hémalogène.

a) *Les analyses chimiques* de Virchow et Heintz, Berdez et Nencki, Miura, Carbone, Basile, les recherches microchimiques de Perls, Lubarsh, Fazio, Pétrone montrèrent à de nombreux auteurs l'absence de fer et la présence de soufre, ce qui semble indiquer plutôt un phénomène cellulaire. D'autres auteurs (Abel, Lustig, Valillo, Primavera) trouvent bien du fer dans le tissu des tumeurs qu'ils examinent, mais il l'attribuent à des impuretés et surtout à la présence de foyers hémorragiques, et ils différencient le pigment *mélanique* d'emblée noir du pigment *hématique* ou pigment ocre, qui apparaît d'abord jaune rougeâtre et présente les réactions du fer.

b) *Des arguments anatomiques* sont apportés en faveur de la théorie cellulaire et opposés à ceux qu'apporte la théorie hémalogène. Ce sont les suivants :

1° Dans les sarcomes télangiectasiques, la pigmentation des cellules peut manquer, même quand ils sont le siège d'hémorragies.

2° Les sarcomes mélaniques dont la coloration est très accusée renferment souvent peu de vaisseaux et ne contiennent pas de foyers hémorragiques (Cornil et Ranvier). Brault fait valoir, d'ailleurs, que les cellules voisines des vaisseaux sont, en effet, généralement plus pigmentées, mais ceci non parce qu'elles ont retiré du sang la matière colorante, mais parce que, du fait de leur voisinage vasculaire, elles sont mieux nourries, se développent plus rapidement et forment plus de pigment.

3° Le pigment est d'emblée intracellulaire et quelques

auteurs auraient pu suivre le processus de pigmentation aux dépens du noyau.

4° Enfin des recherches nombreuses sont faites pour montrer l'identité du pigment des tumeurs mélaniques avec le pigment contenu normalement dans la choroïde et dans la peau ; les unes restent négatives (Dressler, Mörner, Wallach, Brandl et Pfeiffer), les autres révèlent l'identité de la matière colorante des tumeurs avec celle de la choroïde ou de la peau (Heintz, Berdez et Nencki). D'autres trouvent une analogie avec le pigment des poils (Sieber, Valillo), et la plupart des auteurs admettent que les tumeurs mélaniques sont des tumeurs de la cellule normalement pigmentée, et que leur point de départ est presque toujours la peau ou la choroïde, exceptionnellement d'autres organes contenant du pigment : méninges, glandes génitales, capsules surrénales.

Cette *théorie cellulaire* est admise actuellement par le plus grand nombre d'auteurs : « *Le pigment résulte d'une activité métabolique des cellules de la tumeur.* »

Aux dépens de quel élément de la cellule est-il formé ?

Berdez et Nencki, trouvant du *soufre* en grande quantité, admettent que les deux pigments qu'ils isolent des tumeurs mélaniques de l'homme : *phymatorhusine*, et de celles du cheval : *hippomélanine*, sont des dérivés de l'*albumine*.

Brault admet que le pigment est un produit endocellulaire ; il se demande, sans conclure, s'il s'agit d'une modification de la cellule, d'une sécrétion ou d'une dégénérescence.

Jooss conclut que :

« La mélanose est un mélange de matières colorantes.

« Le pigment est formé par une activité métabolique des cellules aux dépens des substances protéiques.

« Ces substances protéiques se trouvent aussi dans le plasma sanguin et les globules rouges. »

A. ORIGINE NUCLÉAIRE

Pour de nombreux auteurs (Jarisch, Lukianof, Steinhäus, Rosenstadt, Ellenberger et Baum, Bohn, Lœvit), c'est le *noyau* de la cellule qui fait les frais de la pigmentation. « Le pigment provient de plasmosomes et de karyosomes d'origine nucléaire qui se transforment en granules de pigment brun et sont ensuite mis en liberté.

Rössle, se basant sur les expériences d'Hertwig, soutient cette origine du pigment aux dépens du *noyau*.

Herting, chez les protozoaires, avait constaté que le *noyau*, après une phase d'hypertrophie à l'occasion d'inanition, subit une phase de réduction; chez l'actinosphère ce sont les particules de chromatine, appelées chromidies, qui se transforment en pigment dans le protoplasma. Rössle applique cette théorie au pigment des mélanosarcomes « le pigment se produit aux dépens du *noyau* par un phénomène de réduction succédant à une phase de suractivité. La sortie de la substance nucléolaire hors du *noyau* s'effectue sous forme d'une poussière diffuse, puis son changement se fait dans le protoplasma où ces grains de poussière se fusionnent en particules plus volumineuses ».

Cette théorie, admise par Staffel, est discutée par Jäger et par Albrecht. Ce dernier a montré, par des expériences sur la membrane du *noyau*, que la substance ainsi formée est une substance myélogène et non de la mélanine.

Martini (1907) reprend la théorie de Rössle. Il aurait pu

suivre tous les stades de la pigmentation aux dépens du noyau :

1° Il y a des cellules à grand noyau, riches en chromatine, présentant des figures de mitose. Le protoplasma est libre de pigment.

2° Il y a des cellules dans lesquelles la charpente du noyau est très réduite et peu visible, grâce à la présence de grains éosinophiles. La membrane du noyau et le cytoplasme avaient un aspect normal.

3° Il y avait des cellules à grains éosinophiles dans le noyau et le protoplasma, plus ou moins chargé de pigment ; les grains rouges sont plus petits que les noirs ; les rouges sont rangés autour du noyau, les noirs dans la partie périphérique du cytoplasme.

4° Il y avait des cellules à protoplasma complètement rempli de matière colorante, avec un noyau pauvre en chromatine, réduit, ayant la forme d'une vacuole centrale.

5° Il y a des cellules dans lesquelles le noyau ne peut plus être distingué.

6° A un stade plus avancé les cellules sont changées en taches foncées, arrondies en forme de baies, composées de grains de pigment grossiers.

Martini se demande si la pigmentation résulte d'une phase d'activité des cellules ou, au contraire, s'il s'agit d'un phénomène de régression. Il admet qu'une période de régression fait suite à une phase de suractivité correspondant au stade de sécrétion de la cellule, de telle sorte que la cellule est anéantie par le produit qu'elle fabrique elle-même.

Plus récemment, Meirowski (1909 et 1910) a défendu contre les arguments de Jäger cette origine nucléaire du pigment. Il admet que la formation de la mélanine a lieu grâce à une substance qui sort du noyau et se change dans

le cytoplasme en pigment noir. Il la nomme *substance pyrénolide*, parce qu'elle possède, par sa couleur, la même réaction que la pyrénine, sans préjuger que cette substance soit exclusivement de la substance nucléolaire.

Il répond aux arguments de Jäger et pense que « l'augmentation et l'excrétion de la substance pyrénolide du noyau n'est pas spécifique pour la formation du pigment. » Il admet qu'il faut, en plus, une *oxydase*. Il se rallie ainsi aux opinions les plus récentes sur la formation de la mélanine, qui lui attribuent une *origine fermentative*

B. ORIGINE FERMENTATIVE

Les faits sur lesquels reposent les bases de cette théorie sont des expériences sur la formation des mélanines artificielles. Les mélanines seraient formées « *aux dépens des substances protéiques sous l'influence d'un ferment.* »

Schmiedeberg (1897) admet que le pigment mélanique est un dérivé direct des substances protéiques, mais il ne se rend pas compte par quels processus :

a) Il n'existe pas deux mélanines à composition chimique identique.

b) Il y a probablement une suite graduelle dans le changement des corps albumineux.

c) Les matières premières dont proviennent les mélanines, grâce à un processus compliqué, tel que décomposition d'ammoniaque, déshydratation, oxydation, ne peuvent pas être les substances albuminoïdes elles-mêmes, mais seulement des produits de leur décomposition.

En comparant le pourcentage en soufre avec celui du carbone, il conclut que probablement, sous une influence

fermentative, semblable à celle qui a lieu dans la formation de l'anti-peptone, des groupes contenant du carbone, peut-être aussi de la leucine et de la tyrosine sont libérés et, grâce à ceci, naissent des liaisons chimiques plus riches en soufre comparativement au carbone, et ce sont ces liaisons qui produisent la mélanine.

En 1901, von Fürth et Schneider, d'après leurs expériences sur le sang des insectes, supposent que la formation des pigments mélanotiques spontanés est due à l'influence d'un ferment : la *tyrosinase* sur la tyrosine ou sur d'autres substances de nature aromatique facilement oxydables.

Pribram, plus tard, réussit à trouver de la tyrosinase dans les glandes fraîches du noir de la seiche. Un extrait de ces glandes, dans une solution physiologique de sel, brunit quand on ajoute de la tyrosine et déposa des flocons noirs de mélanine.

Gessart, en 1903, trouva aussi de la tyrosinase dans la poche du noir de la sépia séchée qu'on trouve dans le commerce. Il fait les mêmes recherches sur les tumeurs mélaniques des chevaux. Il admet qu'il faut deux agents pour créer la mélanine : une *diastase* et un *chromogène*. La sépia ne contient que la diastase (tyrosinase), tandis que les tumeurs mélaniques contiennent à la fois la diastase et le chromogène. La tyrosine est le chromogène dont l'oxydation par la tyrosinase donne le pigment noir.

Samuely admet que l'on peut produire des matières colorantes présentant le caractère des mélanines en partant des groupes qui forment du scatol, de la tyrosine, du pyrrol, de la pyridine.

Dewitz et Gessart ont montré que dans les larves de

mouches il y a un parallélisme entre la formation de pigment dans les téguments et la propriété des sucs du corps de se colorer en foncé à la lumière, et que certains facteurs (spécialement le manque de lumière) qui empêchent la mélanose du sang, empêchent aussi la formation de pigment chez les animaux vivants.

Physalix trouve des connexions entre la tyrosinase et le pigment des larves, et Durham a montré comme probable que dans la coloration du sang des animaux suceurs il y a des ferments ressemblant à la tyrosinase. Dans les extraits aqueux de peau de rat, lapin, cobaye, il a pu prouver la présence de ferments qui, lorsqu'on ajoute un agent activant, oxydent la tyrosine en formant un produit pigmenté.

Von Fürth et Jerusalem, en 1904, comparent les mélanines artificielles produites par oxydation de la tyrosine sous l'influence de la tyrosinase à l'hippomélanine de Nencki et trouvent une analogie très grande par les propriétés suivantes :

- 1° Résistance aux attaques chimiques;
- 2° Apparition d'acides gras volatils et d'acide mélanique en présence de la potasse fondue;
- 3° Réaction caractéristique en présence d'acide nitrique.

Ducceschi (1904), en traitant la tyrosine par l'eau de brome, aurait obtenu deux corps de coloration allant du rouge au brun, l'un soluble, l'autre insoluble dans l'alcool à 95° et qui ressemblent à la mélanine de Nencki.

Halsberg a trouvé, dans une métastase mélanique du foie, un ferment agissant à peine sur la tyrosine, mais fortement sur la pyrocatechine (produit de décomposition de la tyrosine).

Primavera (1907) conclut de ses recherches que la grande quantité de tyrosine trouvée en même temps que la mélanine et l'augmentation graduelle de ce pigment à mesure que diminue la quantité de tyrosine dans le même échantillon, peuvent faire penser que la mélanine des mélanosarcomes tire son origine des éléments histologiques de la tumeur, peut-être par action des enzymès sécrétés par eux, sur la tyrosine et les autres produits de décomposition des substances protéiques.

Bertrand, en 1908, confirme ces conclusions. Une diastase oxydante, la tyrosinase, joue un rôle essentiel dans le mécanisme de la mélanogénèse. C'est la tyrosine qui est transformée sous l'influence de la tyrosinase et qui donne, par suite d'une oxydation incomplète, naissance au pigment mélanique.

Bertrand et Bourquelot ont montré que l'adrénaline est transformée sous l'action oxydante des enzymes en une matière colorante noire.

Une nouvelle théorie se fait jour depuis quelques années, celle que le pigment mélanique proviendrait de l'*adrénaline* sous l'influence oxydante d'un ferment, la tyrosinase.

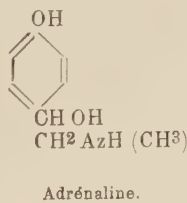
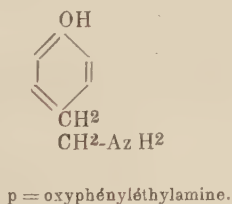
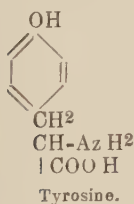
Lubarsh (1894), ayant constaté la présence constante de glycogène dans les tumeurs des capsules surrénales, et d'après les relations des capsules surrénales avec la maladie bronzée, et l'influence du glycogène sur la formation du pigment, conclut qu'il y a une dépendance causale avec la formation mélanotique du pigment. Il émit d'abord l'hypothèse que : « *Les cellules des capsules surrénales changent les matières qui leur sont amenées*

par le courant sanguin ou le courant du suc, en une modification albumineuse spéciale, qui atteint son maximum dans la formation du glycogène, d'où il résulte qu'une matière est exclue du corps, qui pourrait être employée, et est probablement employée en d'autres endroits (peau et muqueuses) à former du pigment et possède une action nocive sur l'organisme. »

Lubarsh croit trouver un point d'appui à sa théorie dans ce fait qu'il paraît y avoir exclusion absolue entre l'existence de glycogène et la formation de pigment. Il a cherché en vain le glycogène dans les tumeurs mélaniques. Ce fait est en grande partie confirmé par les recherches d'Helman.

Neuberg (1908), essayant l'influence de la tyrosinase, la trouva sans action sur la tyrosine, mais il obtint, sur l'adrénaline, un beau précipité brun noir et floconneux. Il croit qu'il existe entre la tyrosine et l'adrénaline une liaison chimique qui est le p : oxyphényléthylamine, qu'Emmerson avait trouvé à l'autolyse du pancréas. Halle a trouvé depuis que l'adrénaline proviendrait de la tyrosine en passant par le degré de l'oxyphényléthylamine.

Les relations entre ces trois liaisons se voient à l'examen de ces trois formules constitutantes :



En 1910, Neuberg donne le résultat de ses expériences et indique la façon d'obtenir le ferment.

Jäger, en 1909 et 1910, soutient cette théorie : « *La coloration noire des mélanosarcomes provient de l'action chimique d'un ferment spécifique sur le produit de la sécrétion de la capsule surrénale. Le ferment qu'il appelle ferment mélanogène est lié au cytoplasma des cellules qui doivent se pigmenter. Il a une affinité spéciale pour l'adrénaline.*

L'adrénaline est apportée avec le sang et traverse sans se décomposer la paroi des vaisseaux.

La matière colorante mélanique est un produit d'oxydation de l'adrénaline par un ferment spécifique mélanogène.

III. — THÉORIE INFECTIEUSE OU PARASITAIRE

Devant l'allure clinique de la mélanose, lorsqu'on peut suivre sa marche rapide vers une généralisation au cours de laquelle on assiste tous les jours à la poussée de nouveaux éléments cutanés, on ne peut se défendre de comparer la mélanose à une *infection*. Cette impression est plus vive encore si l'on pratique l'autopsie d'un sujet mort de généralisation mélanique. Tout l'abdomen apparaît rempli d'un liquide louche, noirâtre; le péritoine est couvert d'un semis de granulations noirâtres; la cavité pleurale est tapissée de nodules, remplie de liquide noir et tout l'organisme semble imprégné de cette matière noire infectante.

L'analyse des signes cliniques, l'étude histologique et quelques faits d'expérimentation confirment l'opinion qui avait pu naître de cette première impression.

« *S'il est une néoplasie qui, par son évolution rapide,*

inspire l'idée d'une maladie infectieuse et infectante, l'idée d'une affection parasitaire, c'est bien certainement le sarcome mélanique. » (Queyrat.)

Dès les premières descriptions de la mélanose, cette opinion fut exprimée par les observateurs (Klencke) ; bien souvent depuis elle fut admise et des essais furent tentés en vue de découvrir l'élément infectieux.

Les premières recherches des vétérinaires sur cette maladie les amenaient à conclure à sa nature infectieuse : Brugnone signale qu'un étalon blanc nourri dans les haras du Chivasso (Sardaigne) fut employé à la reproduction alors qu'il était porteur de tumeurs noires ; tous les chevaux blancs ou gris de sa descendance en héritèrent. La même remarque fut faite quand la maladie fit son apparition en Bresse vers la fin du XVIII^e siècle (v. Historique).

Dans le but d'établir la contagion de la mélanose sur des preuves expérimentales, Klencke tenta des inoculations qui furent positives : l'inoculation d'une bouillie de tumeur mélanique d'une jument (orbite) fut inoculée sur la conjonctive d'un vieux cheval et dans la glande lacrymale : des tumeurs apparurent sur la conjonctive et restèrent stationnaires, puis, au bout de seize semaines, au niveau de la glande lacrymale apparut une tumeur qui envahit le bulbe. Des fragments de la même tumeur primitive furent injectés dans la veine jugulaire d'un chien : à l'autopsie, on put constater l'existence d'une tumeur dans le poumon gauche.

Des essais analogues furent tentés par Billroth sur le cobaye, mais restèrent négatifs.

Le mémoire d'Eiselt, *Ueber Pigment krebs*, parut en 1861. L'auteur aurait observé une tumeur mélanique chez

un palefrenier qui avait donné des soins à des chevaux atteints de mélanose.

A la suite de ce mémoire, il y eut une époque où les expériences se multiplièrent dans le but de prouver la nature infectieuse de la maladie, soupçonnée par un grand nombre d'observateurs, admise par quelques-uns.

Virchow admet que la mélanose est une dyscrasie primitive qui augmente la malignité des tumeurs. Les expériences qu'il fit pour transmettre la maladie de l'homme à l'animal restèrent sans succès.

Lebert et Wyss (1866) reprennent sur le lapin les expériences de Klencke avec la matière des tumeurs mélaniques du cheval. Ils constatent au point inoculé la présence de petits nodules et d'un dépôt pigmentaire.

Liouville, inoculant dans le péritoine d'un cobaye la matière provenant d'une tumeur mélanique de l'homme, constata sur l'animal inoculé l'existence de traînées noires sur les parois de l'intestin.

Les expériences de Goujon, faites la même année et publiées en 1869 (compte rendu de la Société de Biologie) donnèrent les résultats suivants :

Un lapin et un gros rat blanc inoculés moururent en quarante-huit heures.

Une chienne morte au bout de quinze jours présentait au lieu d'injection, à la partie interne de la cuisse, une tumeur noire aplatie, peu saillante, de la largeur d'une pièce de 5 francs. La matière noire imprégnait la peau, le tissu cellulaires, l'aponévrose, les espaces intermusculaires ; les ganglions voisins sont très volumineux et colorés en noir ; on peut suivre par dissection les lymphatiques depuis la tumeur jusqu'aux ganglions. Tous les ganglions des régions éloignées sont volumineux, colorés en noir, sauf un ganglion

du cou et deux ganglions de l'aisselle, qui ne sont noirs qu'en partie.

Chez une deuxième chienne, morte au quarante-cinquième jour, après une injection intra-abdominale, on trouvait au lieu de l'injection une couche de matière noire à la surface des aponévroses et des gaines musculaires. Le mésentère est semé de taches noires; un ganglion lombaire est volumineux, noir. La quantité de masse pigmentaire retrouvée est dix fois supérieure à celle qui fut injectée.

Les mêmes expériences furent reprises, mais avec des résultats moins nettement exprimés, par Hénocque, Demarquay, Haushalter.

D'autres auteurs, se basant sur des analogies cliniques, assimilent les tumeurs mélaniques à l'infection purulente. Une présentation de Landrieux d'une mélanose généralisée où un examen microscopique de Ranvier confirmait l'existence de l'infiltration mélanique dans des tissus sains par ailleurs, et en dehors de toute production néoplasique, souleva une discussion pathogénique où Després compara les foyers métastatiques de la mélanose aux abcès métastatiques de l'infection purulente. « Il peut y avoir dépôt de matière mélanique comme il y a dépôt métastatique de pus dans les infections purulentes, et autour de ces dépôts il y a où il n'y a pas un peu de néoplasie occasionnée par leur présence.

Cependant, jusque-là, la nature infectieuse ou parasitaire de la maladie considérée comme probable par quelques observateurs, n'avait jamais été affirmée ni appuyée sur des arguments valables.

En 1885, Bard apporte à la théorie parasitaire l'appui de son expérience clinique et des examens anatomiques. Il fait de la mélanose une maladie infectieuse distincte des

néoplasmes. Les tumeurs mélaniques ne répondent pas à la règle de la « spécificité cellulaire ». Les arguments qu'il apporte sont les suivants :

Quelques données cliniques peuvent être invoquées en faveur de la nature parasitaire de la mélanose. Chez l'homme, le foyer primitif est habituellement extérieur, quoique de siège variable; il est fréquent aux extrémités, au pied notamment, où il débute souvent par un ongle incarné. Chez le cheval, ce fait est encore plus fréquent, la tumeur primitive a un siège de prédilection incontesté, le pourtour de l'anus et le fourreau de la verge; de là le parasite gagne les ganglions abdominaux, et très souvent, sans qu'il y ait aucune relation entre le volume du foyer primitif et celui des masses secondaires. La mélanose peut rester locale très longtemps, elle peut se généraliser très rapidement dans d'autres cas...

L'étude anatomo-pathologique de ces tumeurs parle dans le même sens : ce sont les masses noires qui constituent la caractéristique des productions mélaniques, ce sont elles qui trahissent l'intervention d'un élément hétéromorphe surajouté en quelque sorte aux tissus normaux...

Les considérations anatomo-pathologiques nous permettent de penser que les véritables tumeurs mélaniques sont des productions inflammatoires, à processus cellulaire souvent torpide et à tendance évolutive fibreuse ou atrophique suivant les cas. Les choses se passent comme si les taches noires contenaient des corps étrangers, assez bien tolérés par les tissus au milieu desquels ils se trouvent, mais développant néanmoins autour d'eux une inflammation particulière, spécifique. Plus tard, l'accumulation des masses mélaniques arrive à détruire le tissu fibreux, à surcharger les cellules et le stroma et à constituer les masses mélaniques dites simples, dont il a été parlé en premier lieu.

Un peu de réaction des tissus pourrait faire penser au premier abord à une accumulation pigmentaire simple,

comparable à l'accumulation de granulations calcaires ou de tophus uratiques dans d'autres circonstances. Mais l'accroissement rapide, l'extension, le semis des masses mélaniques ne peuvent laisser aucun doute sur l'activité du processus et sur la présence d'éléments particuliers susceptibles d'une multiplication propre.

Je n'ai pas pu obtenir jusqu'à présent d'inoculations positives; celles qui ont été faites antérieurement sont restées inefficaces; cet échec de l'expérimentation ne saurait suffire à infirmer les données positives de l'anatomie pathologique. Tant que le parasite n'aura pas été parfaitement déterminé, les insuccès des inoculations pourront reconnaître pour cause l'ignorance où nous sommes encore des conditions de sa reproduction.

Le développement quelquefois exubérant des tumeurs paraît moins dû à la multiplication des cellules conjonctives fondamentales, qu'à l'accroissement des masses mélaniques elles-mêmes.

L'examen des tumeurs de généralisation, dues au transport par les lymphatiques du germe morbide, montre que les granulations mélaniques ne sont jamais absentes, dès le début le plus initial des foyers secondaires. Si bien qu'il est déjà permis de conclure, de ce fait, que le germe pathogène est intimement lié aux granulations mélaniques, que ces deux éléments sont inséparables et s'accompagnent incessamment, de telle sorte que le second soit le produit direct du premier, à moins que les granulations mélaniques elles-mêmes ne soient pas autre chose que la cause primitive de toute la lésion.

Sur une dissociation de matière mélanique on constate que la masse tout entière est constituée exclusivement par des grains noirs particuliers, sans mélange de formes cristallines ou de bouillie amorphe. Les grains sont légèrement adhérents entre eux, mais peuvent être facilement séparés.

Les grains isolés se présentent sous la forme de petits

corps sphériques à contours nets, de coloration homogène, légèrement transparents; leur forme est régulière, leur volume à peu près uniforme. Ceux qui sont plus petits sont aussi moins colorés que les plus gros. Leur volume est assez considérable.

La régularité de leur forme, la netteté de leur couleur, l'homogénéité et la transparence de leur masse les distinguent nettement des amas pigmentaires variés, des dégénérescences cellulaires ou des foyers d'origine sanguine. Par contre, ils présentent quelque ressemblance avec les corpuscules colorés de la choroïde et de l'iris. Toutefois, ces derniers sont notablement plus petits, de contour et de volume plus irréguliers, de coloration moins égale et moins noire.

Il est très difficile d'expliquer la présence de ces grains mélaniques par une sécrétion cellulaire. Ils paraissent encombrer les cellules et le stroma plutôt que s'y former; on ne les rencontre pas isolés et distincts dans les corps cellulaires; autour d'eux, les cellules ne présentent aucune pigmentation. Ils sont précisément surabondants dans ces masses noires enkystées où l'on ne trouve plus de tissu cellulaire. Ils n'ont pas la forme de pigments, de dépôt ou de dégénérescences. Ils ne sauraient provenir des cellules pigmentées de la peau, non seulement parce qu'ils ne ressemblent pas à leur pigment habituel, mais encore parce qu'ils ne se présentent nulle part en rapport avec les éléments épithéliaux.

Il est difficile, d'autre part, d'expliquer leur présence par l'action productrice d'un parasite passant inaperçu et qui serait par là même un micro-organisme très petit, un microbe d'espèce indéterminée. On ne connaît d'ailleurs aucun microbe capable de provoquer des formations analogues.

C'est ainsi qu'on arrive indirectement à penser que ces grains mélaniques pourraient être eux-mêmes l'organisme parasitaire pathogène. S'il en était ainsi, tout s'expliquerait facilement et deviendrait clair dans l'histoire anatomo-pa-

thologique de la mélanose. Le volume et les caractères de ces grains mélaniques, s'ils sont bien réellement parasitaires, les éloigneraient des microbes proprement dits, pour les rapprocher des organismes sporulaires plus élevés dans la série végétale; leur volume en particulier, ainsi que leur histoire pathologique, les rapprocherait notamment du champignon de l'actinomycose.

L'opinion de Bard ne fut pas admise dans tous ses termes. De nombreux auteurs, en France et en Allemagne, reprirent les expériences d'inoculation, avec des résultats en général négatifs, mais aucun n'admet, comme Bard, que la cellule pigmentée peut être elle-même l'agent de l'infection.

La nature infectieuse de la mélanose semble, en effet, peu probable devant les résultats négatifs des inoculations et des cultures. L'hypothèse de l'intervention possible d'un parasite lui fut substituée.

Behla suppose l'intervention d'un parasite végétal (phycomycète); plusieurs de ces parasites colorent le contenu d'une cellule.

Schaudinn décrit, dans la coccidiose des taupes, des grains de pigment brun qui apparaissent au cours de la dégénérescence des sporontes. Il les compare au pigment des mélanosarcomes.

Jürgens soutient l'origine coccidienne de la maladie.

Depuis 1902, M. le professeur Jaboulay poursuit, sur la mélanose, ses recherches à l'appui de la théorie parasitaire. Dans une première clinique, il écrit : « Pourquoi ne pas admettre, par analogie avec l'impaludisme et son parasite, l'hématozoaire, que dans la mélanose aussi vit et se multiplie un parasite, un cytozoaire dont les carac-

lères morphologiques nous échappent encore. Ce parasite, qu'on peut appeler *mélanozoaire*, sommeille dans les nævi. Il est alors de nature bénigne, mais il est susceptible de prendre soudain des caractères de grande malignité, si des irritations l'ont réveillé, si des traitements intempestifs ont exacerbé sa vitalité... »

M. le professeur Jaboulay fut frappé aussi des analogies cliniques et anatomiques qui existent entre la mélanose et la *pébrine du ver à soie*, maladie parasitaire caractérisée cliniquement par la présence de taches foncées visibles sous la peau, et anatomiquement par la présence du parasite dans les muscles du ver à soie. L'aspect histologique est très analogue sur les figures que M. Jaboulay montre par comparaison, de pébrine et de mélanose humaine (*Province méd.*, 1909, n° 11, p. 113).

Si l'on examine la pébrine dans le muscle coloré à l'hématoxyline au fer que le parasite prend avec élection, on constate que chaque grain est une spore et pourrait être pris pour du pigment. Les grains dits de pigment ne sont que des *spores*. Chacune d'elles a une vacuole, la vacuole caractéristique des spores des glugeïdées et des nosema. Elle se forme dans la *masse sarcodique* brune, colorée par le pigment ferrique et qui est un amas de glugeïdées ou de nosema.

Dans un autre faisceau musculaire la pébrine forme une masse pâle, incolore ; c'est une glugeïdée jeune. Les spores vont naître ou sont nées, mais ne sont pas encore pigmentées. C'est le stade de la pébrine qui mérite d'être rapproché de celui de la mélanose incolore, des métastases non pigmentées que M. le professeur Jaboulay appelle la « *prémélanose* ».

Ces deux affections, mélanose et pébrine, sont produites par des myxosporidies ou mieux par des *microsporidies*. Elles apparaissent semblables dans les étapes qu'elles parcourent et dans les détails de leur constitution intime, avec cette seule différence : la nosema de l'homme a des spores plus fines et sa masse est plus pigmentée.

Nos recherches personnelles nous conduisent à admettre la nature parasitaire de la mélanose. Nous allons exposer les arguments cliniques et anatomiques, les recherches expérimentales qui peuvent être invoquées en faveur de cette opinion.

A. ARGUMENTS CLINIQUES

La mélanose est caractérisée par l'apparition d'une néoplasie en apparence bénigne (naevus pigmenté, lentigo, mélanome bénin) dont l'état reste stationnaire pendant de longues années et qui sont susceptibles de prendre à l'occasion d'un traumatisme ou sans cause appréciable une allure maligne et d'évoluer rapidement vers la généralisation. Cette évolution la rapproche de certaines infections : tuberculose, staphylococcie, ou d'affections parasitaires : actinomycose. On peut voir, en effet, un tubercule anatomique longtemps bénin prendre à l'occasion d'un traumatisme local ou d'une cause de dépression générale un aspect plus inflammatoire, et donner lieu à une généralisation tuberculeuse. La même *réviviscence microbienne* se voit dans les streptococcies ou staphylococcies (ostéomyélite), après une longue période de latence où l'infection est restée localisée ou semblait éteinte.

L'examen du sang semble confirmer la nature inflammatoire de ce cancer, puisqu'il ressort des examens de nombreux auteurs que « *la polynucléose est la règle* ».

Les conditions étiologiques surtout, qui président à l'apparition de la tumeur, peuvent être invoquées en faveur de la nature inflammatoire parasitaire :

a) Les régions découvertes sont atteintes avec prédilection (face, 182 cas sur 613) et surtout celles qui sont exposées au traumatisme (pied, 214).

On pourrait objecter que la plupart des tumeurs sont d'origine nævique et que leur siège dépend uniquement de celui du nævus. Ce point mérite d'être discuté. En premier lieu, le nævus ou une tache pigmentée n'est signalé comme point de départ que dans le quart des observations environ, et un grand nombre de tumeurs mélaniques ont pour siège des points où les nævi congénitaux sont exceptionnels (plante du pied, orteils).

D'ailleurs, on qualifie un peu artificiellement du nom de nævus toute tache et tumeur pigmentée d'apparence bénigne. Bien souvent la nature *congénitale* de ces nævi reste à prouver. Un fait ressort des observations que nous avons lues et de l'interrogatoire soigneux des malades que nous avons observés, c'est que fréquemment *le nævus est apparu depuis quelques années seulement et souvent à l'occasion d'une inflammation ou d'un traumatisme*. La transformation maligne peut se faire immédiatement, mais insensiblement. Il est beaucoup plus fréquent que ce nævus reste pendant plusieurs années stationnaire sous les apparences d'une tumeur bénigne, pour subir un jour, sous une influence quelconque, une transformation maligne.

b) L'influence d'un traumatisme ou d'une infection a été signalée déjà quand nous avons exposé l'étiologie générale des tumeurs de l'œil, de la peau, dans les régions les plus atteintes (plante du pied, orteils). Nous rappelons cependant que les tumeurs mélaniques de la conjonctive sont souvent consécutives à un traumatisme (contusion, plaie, brûlures, irritation provoquée habituellement par de la poudre de tabac à priser), ou à une inflammation (conjonctivite); les tumeurs du pied débutent en un point traumatisé (contusion ou plaie par clou de chaussure, soulier trop étroit) ou dans une région qui vient d'être le siège d'une inflammation (onyxis, ongle incarné, panaris).

B. PREUVES EXPÉRIMENTALES

Des inoculations de tumeurs mélaniques, des cultures ont été faites souvent dans le but de démontrer la nature infectieuse ou parasitaire de la mélanose. Les résultats sont insuffisants pour posséder la valeur d'une preuve. Ils méritent cependant d'être exposés :

a) *Les inoculations.* — Nous rappelons celles dont nous avons exposé déjà les résultats, de Klencke, Virchow, Lebert et Wyss, Liouville, Goujon, Hénocque, Demarquay, Haushalter.

Lanz (1891) injecte quelques instants après la mort des fragments de tumeur mélanique dans la rate d'un cobaye; deux autres fragments sont inoculés sous la peau du ventre et dans le péritoine. Le cobaye qui avait reçu l'injection dans la rate mourut deux mois et demi après : tout l'organisme était infiltré de pigment en quantité beaucoup plus grande que celle injectée.

Pfeifer aurait réussi à inoculer une tumeur mélanique de souris à souris.

Jürgens (1895) injecte dans le péritoine d'un lapin des masses mélaniques métastatiques d'une tumeur de l'oreille; la mort survient au huitième jour : l'épiploon et le mésentère montrent une tumeur mélanique de 1 centimètre de long. Un autre lapin mort au bout de trois semaines présente des tumeurs dans le péritoine, dans le mésentère, dans le cœur droit. Jürgens isole de ces tumeurs des corps arrondis ou ovalaires : ce sont des *coccidies*. De même, par inoculation d'une tumeur mélanique de l'œil sur la conjonctive d'un lapin, il trouva une tumeur du volume d'un pois, noire, développée en quatorze jours.

En 1898, *Queyrat*, frappé de l'alluré infectieuse d'une tumeur mélanique du gland tente l'inoculation au singe d'un fragment de la tumeur :

1° Un macaque femelle, inoculé dans la cavité péritonéale, fut autopsié. Il ne présentait rien dans le péritoine, mais sur le cæcum et le côlon des taches noires disséminées, des dimensions d'une pièce d'un franc, de coloration variant du noir foncé au noir brun. Une plaque noire siège dans le tissu cellulaire de la fosse iliaque et dans la région périnéphrétique; il n'y avait rien dans les autres organes.

Un macaque mâle inoculé sous la peau de la région sous-ombilicale mourut un mois après; il présentait une petite tumeur indurée, blanchâtre, au niveau de l'inoculation. Autour, il y a une plaque noirâtre; un tractus membraneux va au cæcum, avec de petits amas noirs dans les adhérences. Le cæcum et le côlon sont bourrés de tumeurs noirâtres du volume d'un pois; au nombre de 52, situées au-dessous de la muqueuse qu'elles soulèvent; en excoriant la

muqueuse on les met à nu ; deux autres amas siègent dans le tissu cellulaire de la fosse iliaque droite, le tissu péri-néphrétique et dans la queue du pancréas ; il n'y avait rien ailleurs.

Nous citons seulement les inoculations moins nettement positives ou franchement négatives de Fischl, Tietze, Roux et Metchnikoff, Carnot, Lesieur, Vuilleumier, Horand...

Nous avons, nous-même, répété un très grand nombre de fois des inoculations avec un certain nombre de tumeurs mélaniques provenant de malades différents et en faisant varier les conditions d'expérimentation. Nous donnons un aperçu rapide des résultats de nos inoculations, qui nous considérons comme négatifs :

Tumeur n° 1. Nodules cutanés de généralisation, recueillis aseptiquement et inoculés le jour même après broyage dans un peu de sérum artificiel, à deux rats gris, une souris grise, une souris blanche, deux cobayes (injection sous-cutanée ou intra-péritonéale) et à une chèvre (dans la glande mammaire). Les résultats furent négatifs. On retrouve au point inoculé une traînée noire, trace de l'injection.

Tumeur n° 2. Ganglions mélaniques. Injection sous-cutanée à six souris blanches : résultats négatifs.

Tumeur n° 3. Ganglions mélaniques ramollis. La bouillie contenue dans les ganglions est injectée directement sous la peau et dans le péritoine de huit souris blanches : résultats négatifs. Des fragments de tumeur, ou des ganglions mélaniques entiers sont greffés sous la peau du dos de deux souris blanches et trois rats blancs. Les animaux sont sacrifiés à des époques variant de huit jours à trois mois : les greffes se sont résorbées en laissant au point d'inoculation une cicatrice noirâtre.

Tumeur n° 4. Tumeur mélanique du dos. Trois rats blancs sont inoculés sous la peau, un rat blanc reçoit le liquide dans le péritoine : résultats négatifs.

Des inoculations sont faites avec des échantillons de pébrine du ver à soie, avec des corpuscules pébrinés, des fragments de papillons pébrinés et des vers eux-mêmes.

Les injections de ces fragments broyés dans du sérum artificiel, et faites sous la peau et dans le péritoine de souris blanches restèrent négatives.

b) *Les cultures* ont été tentées rarement, ou du moins rarement publiées. M. le professeur Jaboulay et R. Horand ont essayé de cultiver la mélanose sur des milieux divers : les cultures n'ont jamais donné de résultat utilisable.

C. PREUVES ANATOMIQUES

Lorsqu'on examine à un faible grossissement une tumeur mélanique, on aperçoit, disséminés, des points noirs sans aucune structure apparente et, à côté d'eux, des blocs noirs uniformément, qui semblent être des blocs d'une matière inerte.

Lorsque, au contraire, on examine le même tissu à un fort grossissement, on est frappé de constater (fig. III et IV) que ces blocs inertes ont en réalité une structure mieux déterminée : chacun des points qui paraissaient uniformément noirs est en réalité une formation homogène que l'on retrouve partout identique, une sorte de « *masse sarcodique* » arrondie ou fusiforme, bourrée de grains arrondis de couleur ocre, presque noire, qui apparaissent vacuolés sur de bonnes préparations (fig. IV, a). Partout où elles existent, ces formations sont identi-

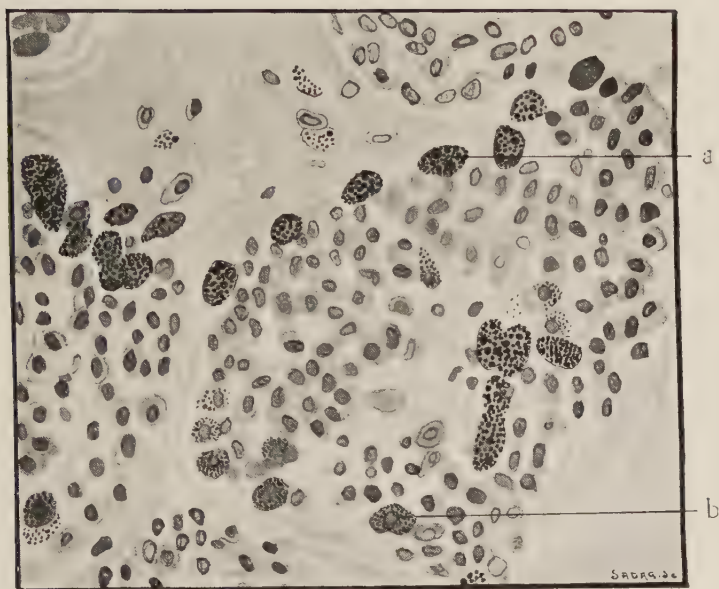


FIG. III

Tumeur mélanique secondaire de l'estomac (obs. III).

a, Masse sarcodique. — *b*, Cellule néoplasique bourrée
de grains mélaniques (spores).

ques; on trouve cependant à leur voisinage des grains libres, d'autres disséminés à l'intérieur des cellules néoplasiques (fig. III b), comme s'ils étaient issus de la « masse sarcodique ».

Dès lors, ce qui semblait être tout d'abord un semis de grains de pigment noir n'apparaît plus comme un élément inerte, matière colorante du sang répandue dans une tumeur au hasard des embolies vasculaires, ni comme un produit d'élaboration cellulaire, mais une cellule active transportée par voie sanguine ou lymphatique dans un tissu néoplasique qu'elle infiltre.

Ce sont ces formations ou masses sarcodiques, c'est-à-dire ce qui est considéré en général comme un grain de pigment, que M. le professeur Jaboulay considère comme le parasite même de la mélanose :

« *Le grain de pigment serait en réalité une masse sarcodique contenant à son intérieur de nombreuses spores. Cette masse représente une myxosporidie ou mieux une microsporidie.* » (Fig. III et IV, a.)

Nous allons, pour faciliter la description, supposer que ce fait est acquis et décrire l'ensemble de la formation sous le nom de « *masse sarcodique* », et les grains plus fins qu'elle contient sous le nom de *spores*.

Nous ferons remarquer de suite que ces formations, que nous décrivons, ont été vues par la plupart des auteurs, mais interprétées différemment.

Sur un frottis de tumeur mélanique ou à l'examen d'une goutte de la sérosité louche que suinte la tranche de section du cancer, on aperçoit un grand nombre de masses sarcodiques arrondies, limitées par une membrane d'enveloppe et renfermant des spores arrondies, vacuolées,

de volumes différents, rangées irrégulièrement. A côté des masses sarcodiques, on trouve des spores isolées, comme si elles avaient fait issue hors de la masse qui les renfermait.

Leur image est plus nette encore sur certaines coupes, telles que celle de la figure IV (tumeur pararénale). On ne reconnaît pas le tissu, mais il y a une infiltration sanguine considérable, un vaisseau gorgé de sang contient quelques masses sarcodiques; en dehors de lui, dans un tissu à mailles lâches, il y a un grand nombre de globules rouges disséminés (*gl. r*) et par places des masses sarcodiques arrondies ou ovalaires, cinq ou six fois plus volumineuses qu'un globule rouge, ne contenant pas de noyau (en certains points la masse sarcodique paraît contenir un noyau, mais il s'agit non d'un noyau, mais d'un globule rouge superposé et qui était reconnaissable à sa coloration rouge par l'éosine). Les masses sont remplies de petites spores qui apparaissent réfringentes, très nettement vacuolées. Ces masses sarcodiques tranchent sur le reste de la préparation par leur coloration bistre.

A l'examen d'une autre tumeur de généralisation à l'estomac (fig. III) on constate que les masses sarcodiques (*a*) sont bien distinctes des cellules de la tumeur. Elles sont deux fois plus volumineuses, plus arrondies, ne renferment pas de noyau et sont réparties surtout dans le stroma, à la périphérie des alvéoles que dessinent les cellules néoplasiques. Quelques cellules de la tumeur (*b*) contiennent cependant, autour de leur noyau, qui est très net, un amas de petites spores comme si celles-ci avaient passé de la masse sarcodique dans la cellule néoplasique. Les cellules ainsi envahies vues à un faible gros-

sissement n'apparaissent pas noires, mais prennent une teinte générale fumeuse. Il faut remarquer que le noyau de ces cellules a gardé la netteté que possèdent les noyaux des cellules voisines non pigmentées. Il ne saurait être mis en cause dans la formation du pigment.

Dans d'autres nodules de généralisation, on retrouve les mêmes formations : les masses sarcodiques se voient surtout dans le stroma et près des vaisseaux, aux carrefours vasculaires; le tissu du nodule lui-même est formé de cellules néoplasiques dont le noyau est entouré d'un semis de fines spores. La figure VIII montre un capillaire voisin d'un nodule de généralisation au cœur et contenant des cellules néoplasiques à noyau central clair et à protoplasma semé de spores mélaniques. Quelques spores sont libres dans le voisinage. Ces formations *a* et *b* ressemblent absolument aux cellules décrites par Ribbert sous le nom de *chromatophores*. Mais nous croyons que ce sont des cellules de la tumeur bourrées de spores venues de l'extérieur (issues probablement des masses sarcodiques) et non des cellules spécialisées du tissu conjonctif ayant élaboré du pigment.

Un fait qui nous semble opposé à la théorie du *chromatophore* et qui parle en faveur de la théorie que nous soutenons avec M. le professeur Jaboulay, est le suivant : la figure IX représente un tissu rénal de structure normale, voisin d'un nodule mélanique bien limité où l'on trouve des masses sarcodiques et des cellules chargées de spores. On voit, sur cette figure l'épithélium des tubes urinifères bourré de petites spores, très régulièrement, ce qui communique aux tubes urinifères une coloration générale fumeuse, fait qui montre bien que le cancer

mélanique n'est pas une tumeur de la cellule conjonctive spécifique : le *chromatophore*. Il s'agit ici d'une infiltration d'un tissu sain par du pigment ou des spores peut-être en voie d'élimination, mais non de cellules conjonctives spécialisées formant tumeur.

Nous résumons cet exposé de la théorie parasitaire de la mélanose en disant :

a) *L'évolution clinique des tumeurs mélaniques plaide en faveur d'une origine infectieuse ou plutôt parasitaire de la maladie.*

b) *Les recherches expérimentales n'ont donné que des résultats imprécis.*

c) *L'étude anatomique montre de façon tout à fait constante des formations qui ne semblent pas inertes comme du pigment, mais qui semblent organisées parce qu'elles se retrouvent partout à peu près identiques, bien limitées, bourrées de grains (ou spores), parfois contenues dans le sang circulant.*

A côté de ces formations, on trouve des spores isolées ou des cellules néoplasiques dont le protoplasma en est bourré.

Il semble légitime de considérer ces masses sarcodiques comme l'agent probable de la maladie, comme le soupçonnait Bard et comme l'admet M. le professeur Jaboulay.

Nous ne nous illusionnons pas que nos descriptions anatomiques sont insuffisantes pour entraîner la conviction. Il faudrait accumuler les figures histologiques en séries, ce qui ne nous est pas possible dans ce travail. Nous tenons cependant à dire que les figures que nous présentons sont prises à peu près au hasard ; sur un grand

nombre d'autres préparations, les « masses sarcodiques » sont aussi nettement organisées. Notre conviction est faite, d'ailleurs, après examen d'un nombre considérable de préparations histologiques qui, toutes, présentent, vues à un fort grossissement, les mêmes formations histologiques.

TROISIÈME PARTIE

LA MÉLANOSE GÉNÉRALISÉE

C'est le terme ultime de l'évolution des tumeurs mélaniques, auquel elles aboutissent fatalement, mais à des dates variables. Son installation est en effet influencée par quelques facteurs :

Elle serait plus précoce chez l'homme que chez la femme. Renoul, qui a constaté ce fait, l'attribue à l'influence de l'alcoolisme qui crée plus fréquemment et de façon plus précoce les altérations vasculaires.

De même, l'homme est plus exposé aux traumatismes qui peuvent provoquer au niveau de la tumeur une ulcération et aux autres causes d'irritation et d'inflammation qui exaltent la *virulence*, pour ainsi dire, de la tumeur, et précipitent la généralisation.

LA MÉLANOSE GÉNÉRALISÉE

SOMMAIRE

CHAPITRE PREMIER. — *Les métastases* : Peau, foie, péritoine, appareil respiratoire, appareil cardiovasculaire, appareil digestif, appareil génito-urinaire, système nerveux, rate, corps thyroïde, glandes mammaires, glandes salivaires, système osseux, muscles.

CAPITRE II. — *La cachexie mélanique* : Etat général, examen des urines, du sang, de l'expectoration.

CHAPITRE PREMIER

Les métastases.

Tous les organes peuvent être envahis et peut-être cette généralisation ne diffère-t-elle pas notablement de la généralisation d'un cancer ordinaire, mais la coloration noire attire davantage l'attention et bien des nodules de généralisation sont découverts, qui passeraient inaperçus s'ils n'étaient pas colorés.

Cependant, il semble bien que la généralisation atteigne avec prédilection certains organes. Le plus fréquemment atteint est le foie puis les autres organes dans la proportion suivante qui est établie d'après 174 cas de mélanose généralisée. Nous comparons à notre pourcentage celui des statistiques d'Eiselt et de Pemberton.

	Statistique personnelle (174 cas)	Eiselt (50 cas)	Pemberton (33 cas)
Foie.....	85 %	56 %	45 %
Poumons	59	48	36
Reins.....	45	32	21
Cœur.....	41	34	27
Péritoine.....	37	40	—
Cerveau.....	35	16	21
Plevre.....	34	38	—
Os.	34	54	26
Peau	33	—	—
Intestin grêle.....	27	24	—
Rate.....	25	26	9
Pancréas	21	20	21
Capsules surénales...	18	6	3
Péricarde.....	15	20	—
Muscles.....	14	4	—
Méninges	13	—	—
Corps thyroïde.....	13	12	3
Ovaires.....	12	12	12
Estomac.....	10	14	—
Vésicule biliaire.....	10	—	—
Seins.....	8	—	—
Vessie.....	7	—	—
Utérus.....	7	12	—
Artères.....	5	8	—
Testicule.....	5	10	12
Nerfs périphériques..	4	—	—
Gros intestin.....	3	—	—
Moelle.....	2	—	—
Veines.....	2	—	—
Prostate.....	1	—	—
Amygdales.....	1	—	—

Nous ferons précéder notre description d'une observation personnelle de mélanose généralisée (obs. III).

C'est avec les documents que nous ont fourni les autopsies des malades des observations II (s'y reporter) et III que nous avons édifié en grande partie l'étude anatomique de la mélanose généralisée.

OBSERVATION III

Mélanose généralisée

(Présentée par MM. Paul Bonnet et Francillon. Soc. méd. des hôp.,
6 janvier 1911.)

F... Antoinette, 65 ans, dévideuse.

Cette malade est entrée le 14 février 1909 dans le service de M. Gayet, pour une petite tumeur de la jambe gauche.

Au début de 1909, un nævus que la malade aurait toujours eu, s'ulcéra à l'occasion d'une chute; la plaie ne se cicatrisa pas et fut couverte bientôt de bourgeons charnus noirâtres.

A la même époque, la malade vit apparaître sur la bosse frontale droite une petite tumeur incolore dure, non douloureuse.

A l'entrée, la malade présente à la partie supéro-externe de la jambe gauche une tumeur en forme de champignon bourgeonnant, humide, saignant facilement. La consistance est ferme, cette tumeur est implantée sur les téguments par un pédicule large, elle n'adhère pas aux plans profonds. On ne sent pas de ganglion dans l'aîne. De nombreux nævi sont disséminés sur tout le corps.

L'état général est bon. L'examen des organes ne révèle aucune contre-indication à l'opération.

La tumeur est donc enlevée largement le 14 février. L'examen histologique confirme le diagnostic d'*épithélioma mélanique*.

La malade sort guérie après un séjour d'un mois.

Depuis, elle a vu apparaître, sur la peau, une série de tumeurs et, le 18 janvier 1911, elle entre dans le service de M. P. Courmont avec les signes de *mélanose généralisée*.

Notre examen, le 2 février révèle :

Malade oppressée, cyanosée, amaigrie, ayant l'apparence d'une infectée. La température qui, depuis une dizaine de jours oscillait aux environs de 38°, est montée brusquement, depuis deux jours, et oscille près de 39°.

L'examen est pratiqué avec ménagement, car la malade est faible.

Au *siège primitif* de la tumeur, la cicatrice est normale, rosée, les téguments du voisinage n'ont aucune coloration anormale.

Cependant, à la partie inférieure de la cicatrice, on sent un nodule du volume d'une noisette, non coloré, dur, n'adhérant pas au tibia.

Il y a tous les signes d'une *généralisation mélanique*.

TÉGUMENTS

Tête et face. — Au front on trouve la tumeur la plus ancienne, siégeant à la bosse frontale droite, elle est ovale, du volume d'une amande, dure, adhérente à la peau et à l'os, non colorée, bien que son apparition date de plus d'un an. Quelques petits nodules sont disséminés dans le cuir chevelu. On ne note pas de coloration des muqueuses de la bouche et du nez.

Cou. — Nombreux nodules cutanés et sous-cutanés, quelques-uns, non colorés, se confondent avec les ganglions carotidiens et sus-claviculaires.

D'autres ont une coloration grise, bleu noir.

Tronc. — A la face antérieure du thorax, de très nombreux nodules font saillie. Ils varient du volume d'un pois à celui d'une noisette, sont, les uns intradermiques et de coloration noire, les autres sous-cutanés, incolores, d'autres sont adhérents aux plans profonds, au sternum, aux côtes, d'autres enfin sont nettement intramusculaires, inclus dans le grand pectoral.

Les ganglions sus et sous-claviculaires, axillaires sont perçus plus profondément, plus arrondis, non colorés, et confondent leurs bosselures avec celles des nodules cutanés.

Les *glandes* mammaires, des deux côtés, à droite surtout, sont infiltrées de petits nodules durs, arrondis, multiples, de volume variable, qui semblent intraglandulaires. La peau, qui contient pour son propre compte des nodules, n'adhère pas à la glande. Il n'y a pas de rétraction du mamelon, ni écoulement.

L'*abdomen* est également criblé de nodules cutanés et sous-cutanés. Un nodule atteint le volume d'une noix. Il siège dans l'hypochondre gauche, ne présente aucune coloration. De nombreux *nævi* sont, en outre, disséminés sur l'abdomen.

Dans le *dos*, une tumeur mélanique très volumineuse apparue depuis deux mois siège à la région lombaire, à gauche de la ligne médiane. Elle est du volume d'un œuf, de coloration noire, son centre est cratériforme, ulcéré et laisse suinter une sérosité louche. Cette tumeur est environnée d'une zone rouge livide inflammatoire.

Une autre zone également érysipélateuse, de la largeur d'une main, couvre la fesse du côté droit.

Deux autres tumeurs du volume d'une grosse noix, siègent : l'une dans la région sus-épineuse gauche; elle est superficielle, violacée, couverte d'une pellicule épidermique mince; l'autre, aussi volumineuse, mais non colorée, siège dans la région sous-épineuse droite; toutes deux adhèrent profondément aux muscles. Outre ces trois tumeurs principales, le dos est semé de nodules du volume d'un pois, de coloration bleue par transparence; d'autres, incolores, ne sont perçus qu'au palper.

Membres supérieurs. — Les aisselles sont bourrées de masses ganglionnaires. Les bras et avant-bras présentent quelques petits nodules cutanés, mais on trouve surtout 5 ou 6 nodules sous-cutanés, du volume d'une petite noix, soulevant la peau de la face antérieure de l'avant-bras droit. Une tumeur non colorée du volume d'une grosse noix, et qui est un ganglion probablement, siège un peu au-dessus de l'épitrochlée.

Membres inférieurs. — Les petits nodules cutanés sont

rare, mais on trouve deux tumeurs identiques à la région trochantérienne gauche et à la face interne du mollet droit, apparues récemment, elles sont du volume d'une grosse noix, franchement cutanées, et font une saillie fongueuse à surface bosselée. Le centre, très ombiliqué, ulcéré superficiellement, est noir, la périphérie est violacée, la peau qui recouvre la tumeur n'est plus qu'une pellicule finement plissée; l'ensemble rappelle l'aspect d'un cul de figue mûre.

A la fesse droite, on ne voit pas, mais on sent à la palpation, une tumeur du volume d'une grosse noix, profondément située, ne présentant aucune coloration. Elle semble fixée aux muscles fessiers. Une autre tumeur, du volume d'une noisette, semble incluse dans le tenseur du fascia lata.

Le reste des téguments présente une teinte terreuse, mais peu foncée.

APPAREIL VISUEL. — Il n'existe aucun trouble de la vue. L'examen ophtalmoscopique n'est pas pratiqué.

APPAREIL DIGESTIF. — La muqueuse buccale est extrêmement sèche, vernissée. La langue est rôtie. La malade ne s'alimente pas, mais se plaint d'une soif vive. Elle ne vomit pas. Dans la journée d'hier elle a présenté une diarrhée profuse; aujourd'hui, elle réclame le bassin, semble avoir de faux besoins continuels, mais ne fait rien, qu'un peu de sang rouge.

Le foie semble volumineux. A droite, il est mal perçu, masqué sous les nodules cutanés. On ne sent pas son bord libre. A gauche, on sent son bord libre un peu au-dessus de l'ombilic; ses limites ne peuvent être limitées ni à la palpation qui est douloureuse, ni à la percussion, car la matité hépatique est masquée par du tympanisme.

La rate n'est pas perçue pour la même raison.

APPAREIL URINAIRE. — Il a été impossible de recueillir aujourd'hui des urines. La malade n'a pas uriné sous elle et n'a pas donné d'urine depuis un jour. La vessie n'est pas perçue à la percussion, car il y a du tympanisme. Il y a, sinon anurie du moins olygurie.

APPAREIL RESPIRATOIRE. — Il n'y a pas de matité aux bases indiquant la présence de liquide dans les plèvres.

L'auscultation révèle, à l'extrême base droite et jusqu'à mi-hauteur du poumon gauche, de gros râles sous-crépitaux qui s'étendent aux deux poumons. Il n'existe aucun foyer limité de râles ni de souffle.

Dyspnée intense : la respiration est fréquente, les lèvres sont violacées, très cyanosées.

Le corps thyroïde n'est pas perçu.

SYSTÈME NERVEUX. — Depuis l'entrée, la malade présente un état de subdélire qui s'est exagéré depuis quelques jours. Il y a une faiblesse intellectuelle très marquée. La malade, quoique non aphasique, répond mal aux questions, rit sans cause. Carphologie. Pas de nystagmus. La malade est dans un état trop grave pour permettre un examen complet du système nerveux, mais on ne note pas de trouble de la sensibilité ni de la motilité. Les réflexes rotuliens sont diminués.

L'examen du sang ne révèle rien de spécial, il n'existe pas de leucocytes mélanifères. La numération globulaire n'est pas faite.

L'examen des urines ne peut être fait actuellement, car la malade n'urine pas.

L'état général est très mauvais. On porte un pronostic fatal à échéance très proche.

Le 4 février 1911, la malade meurt sans avoir présenté de phénomène spécial, et n'ayant pas uriné depuis quarante-huit heures.

Autopsie le 5 février 1911.

Le cadavre est en bon état de conservation, marbré de taches violacées.

TÉGUMENTS. — On retrouve, au niveau des téguments, les tumeurs cutanées signalées dans l'observation. Les unes sont sous-cutanées, les autres intradermiques, la plupart sont de coloration franchement noire, forment, à la coupe, un nodule arrondi, quelques-unes sont moins colorées, celle

du front particulièrement, qui cependant est la plus ancienne apparue, est de coloration blanc grisâtre; quelques-uns de ces nodules sont intramusculaires, adhérents aux côtes, mais indépendants du tissu osseux.

THORAX. — A l'ouverture du thorax, les deux poumons apparaissent d'aspect normal, ils ne sont pas rétractés.

Dans la *plèvre gauche*, on trouve une petite quantité (environ 150 grammes) de liquide noirâtre. Lorsqu'on veut libérer le poumon gauche et le sortir du thorax, la pression des mains fait sourdre par la bouche et le nez une quantité très abondante de liquide spumeux, noir, ressemblant à de la suie délayée dans de l'eau.

On ne constate aucun épanchement dans la *plèvre droite*.

Lorsque les poumons sont enlevés, on aperçoit, sur la *plèvre costale* et dans les deux sinus costo-diaphragmatiques, des traînées superficielles, absolument noires, qui semblent des taches de dépôt mélanique plutôt que des tumeurs, et qui dessinent dans leur ensemble des traînées dont la direction correspond exactement à celle de l'espace intercostal. Nulle part dans la *plèvre* on ne trouve de véritable nodule.

Le *poumon droit* (poids 440 grammes) est de coloration générale foncée. Il crépite assez bien sous le doigt. Certaines parties cependant crépitent mal, ont une coloration plus noire, une consistance molle, elles gardent la dépression du doigt et ressemblent à des foyers d'hépatisation grise. A la coupe, en certains points, le tissu pulmonaire est reconnaissable, violacé, ailleurs une partie importante d'un lobe est transformée en une masse molle formée d'une bouillie gris noirâtre ou plutôt couleur sépia, mal limitée, du tissu pulmonaire sain. Le linge appliqué sur la tranche de section se tache de noir en ces points. Nulle part on ne trouve de nodule mélanique bien limité. On pourrait employer, pour désigner cet aspect, le nom d'*hépatisation mélanique*. Cependant, aucune parcelle détachée à ce niveau ne plonge franchement au fond de l'eau. La pression fait sourdre des alvéoles un liquide spumeux noirâtre.

Le *poumon gauche* (400 gr.) présente les mêmes caractères.

Tout le *tissu cellulaire du médiastin* est bourré de nodules mélaniques.

Le *cœur* est enveloppé d'une atmosphère graisseuse bourrée également de petites tumeurs noires arrondies.

Le *péricarde* fibreux en contient dans son épaisseur. A l'ouverture, pas de liquide en abondance anormale. On trouve quelques nodules à la face viscérale du péricarde. Ils sont du volume et de l'aspect d'une lentille, faisant une légère saillie à la surface de la séreuse. Le *cœur* n'a pas été pesé seul pour conserver l'aspect général. On ne trouve aucune insuffisance valvulaire à l'épreuve de l'eau. Il n'y a rien à signaler dans le cœur droit. Le ventricule gauche contient un nodule mélanique bourgeonnant, du volume d'une noisette, logé contre la cloison interventriculaire, dans les cordages de la pointe. Il est prélevé, pour l'examen histologique. L'oreillette gauche présente également un gros nodule sous-endocardique logé dans la cloison interauriculaire. On ne l'aperçoit, du côté de l'oreillette droite, que dans la partie supérieure du trou de Botal. A la palpation de la cloison, il a le volume et la forme d'une amande. A la coupe, il est ovalaire, de couleur gris noirâtre, plus foncé au centre qu'à la périphérie.

L'*aorte*, suivie très loin, est saine, sans athérome.

L'*artère pulmonaire* est également saine.

Les *veines caves* ne présentent rien d'anormal.

ABDOMEN. — On est frappé de trouver, à l'ouverture de l'abdomen, une péritonite diffuse, suppurée; les anses sont agglomérées par des nappes de pus jaunâtre peu fétide. A l'examen des anses, on découvre bientôt le point de départ de cette péritonite : dans la région sous-ombilicale, une anse est fixée à la paroi abdominale antérieure, on sent, en ce point, une tumeur du volume d'une mandarine qui se détache facilement de la paroi quand on cherche à la libérer et se déchire à ce moment, tellement elle est friable. On ne

trouve pas une perforation intestinale vraie, avec issue des matières, mais il y a, en ce point, une surface ulcérée, fongueuse, couverte de fausses membranes purulentes. C'est évidemment le point de départ de la péritonite.

Le *grand épiploon* est rétracté sur lui-même, coudant l'intestin. Il ne forme plus qu'un bloc néoplasique bosselé, du volume d'une orange aplatie, de coloration noire.

Le *péritoine pariétal* contient quelques petits nodules noirs, faisant saillie à sa surface. Un plus gros, du volume d'une noix, siège dans la région para-ombilicale gauche. Il est franchement noir, fixé par une base large à la séreuse, qu'il déborde d'environ 1 centimètre.

Le *foie* est de volume à peine augmenté ; il pèse 1.700 gr. ; la forme générale est conservée, son bord antérieur est resté tranchant. La coloration est pâle à la surface du lobe gauche, granitée à la face convexe du lobe droit. A la coupe, on est frappé de ne trouver aucun nodule métastatique à un examen soigneux. Le tissu hépatique présente absolument l'aspect muscade du foie cardiaque.

Pas de ganglions mélaniques dans le hile.

Pas de métastase dans la *vésicule*.

La *rate*, de petit volume, pèse 90 grammes. La surface extérieure est marbrée, par places, de toutes petites taches noires, et son bord inférieur présente une coloration noire. Mais cette coloration est superficielle et ne répond à la coupe à aucun nodule. Ce n'est certainement pas de la mélanose, mais une coloration cadavérique due au voisinage du côlon.

Le *pancréas* est volumineux, bourré de gros nodules qui le bossellent. A la coupe, ces nodules sont de coloration grisâtre, plus noire par place, leur consistance est plus dure que celle du tissu pancréatique.

L'*estomac* est un peu dilaté. A l'ouverture, on le trouve rempli de bouillie noirâtre ; la coloration générale de la muqueuse est grisâtre, d'aspect fumé. Au niveau de la grande courbure, on trouve un *ulcère mélanique* de l'étendue

d'une pièce de 5 francs, à fond noir et rempli de bouillie noirâtre limité par la séreuse seule saine; ses bords sont saillants, bosselés, renversés sur le fond, formant tout autour de l'ulcération un bourrelet arrondi, dans lequel transparaissent en bleu, sous la muqueuse, de petits nodules mélaniques.

L'*intestin grêle* est en général dilaté. Il ne présente pas, à sa surface péritonéale, de tache mélanique. Dans toute son étendue, mais dans la partie supérieure surtout, il renferme quelques nodules isolés. Ils siègent, en général, sur le bord mésentérique, ont un volume variant de celui d'une noisette à celui d'un gros œuf, quelques-uns soulèvent la muqueuse encore saine, d'autres sont ulcérés au centre; un d'entre eux, du volume d'un gros œuf, obture presque complètement la lumière de l'intestin. Sa surface est ulcérée, fongueuse. A son niveau, deux anses intestinales sont fixées entre elles et à la paroi abdominale sous-ombilicale. C'est en ce point que nous avons décrit plus haut l'origine de la péritonite. La coupe de cette tumeur montre une surface violacée, presque noire, marbrée de traînées blanches. Tout le *mésentère* est absolument bourré de noyaux mélaniques variant du volume d'une noisette à celui d'une noix.

Dans le *gros intestin* on trouve, en quelques points, et particulièrement au niveau de l'anse sigmoïde, des nodules faisant saillie sous la muqueuse sans l'ulcérer.

APPAREIL GÉNITO-URINAIRE. — Le *rein droit* (150 grammes) est enveloppé d'une capsule adipeuse farcie de nodules mélaniques. Le rein lui-même montre, à sa surface, quelques nodules lenticulaires noirâtres. A la coupe, ils prédominent dans la substance corticale; quelques-uns, plus profonds, du volume d'un pois, sont de coloration irrégulièrement grisâtre.

Pas de ganglion mélanique au niveau du hile.

Le bassinot est normal. Le tissu rénal, en dehors des nodules, paraît sain, la capsule se détache assez facilement.

La *capsule surrénale* droite ne semble pas contenir de

nodule mélanique. Elle est de dimension normale, de coloration gris orangé.

Le rein gauche (130 grammes) présente les mêmes lésions que le rein droit. La substance corticale renferme un petit kyste a contenu séreux.

La capsule surrénale gauche ressemble absolument à la droite.

La vessie est plutôt petite, contient environ 100 grammes d'urine claire. Cette urine, portée à ébullition et additionnée d'une goutte d'acide azotique, prend une coloration brun noir, mais pas franchement noire. La même urine, additionnée de perchlorure de fer se fonce un peu, mais ne donne pas le véritable précipité noir que l'on obtient parfois avec les urines mélaniques.

Les organes génitaux sont examinés : le péritoine de l'utérus est semé de rares taches noires, mais on n'en trouve pas à la coupe du muscle utérin.

L'ovaire droit est normal ; l'ovaire gauche a une coloration noire qui semble hémorragique.

SYSTÈME NERVEUX. — Les méninges craniennes ne présentent aucun nodule mélanique. Pls de signe de méningite. Le cerveau renferme des foyers métastatiques nombreux, bien qu'il semble extérieurement normal.

A la coupe de l'hémisphère gauche, on trouve des nodules noirs très bien limités, un à la pointe du ventricule latéral, un autre à sa face interne, un troisième, du volume d'une petite noisette, au niveau du lobule paracentral.

L'hémisphère droit, également sain extérieurement, montre, à la coupe, quelques nodules disséminés, du volume d'un pois, à la pointe du ventricule, quelques autres miliaires disséminés dans la substance blanche; on trouve, à la face externe du ventricule latéral, dans le lobe occipital, une caverne du volume d'une noix, contenant une bouillie noire. Elle est environnée d'autres nodules plus petits, variant du volume d'une noisette à celui d'un pois, situés en pleine substance blanche, sans aucun rapport avec les méninges.

Les *ventricules latéraux* sont libres.

Le *cervelet* ne présente aucun nodule mélanique.

Les *pédoncules cérébraux* sont également sains.

Il en est de même du *bulbe*.

La *moelle* et le *système nerveux périphérique* n'ont été examinés qu'incomplètement, le sujet étant réclamé. En tout cas, les nerfs craniens étaient libres de métastases dans leur trajet intracranien.

Le nerf optique ne présente aucune lésion.

L'examen des yeux est resté négatif.

Les seuls *os* examinés (côtes, colonne vertébrale, calotte crânienne) ne présentaient pas de nodules ni d'infiltration mélanique.

Les *muscles* examinés (diaphragme, *psaos*) ne contenaient pas de traînées noires. Cependant le *psaos* gauche est noir, un peu diffus, mais cela sur toute sa longueur. Il ne nous semble pas qu'il soit atteint par la généralisation mélanique.

En résumé, il s'agit d'une malade qui présentait une tumeur mélanique de la peau, et qui, un an après l'ablation, est morte de mélanose généralisée.

Nous ferons remarquer plusieurs points :

a) La coloration des nodules cutanés ne dépend pas de leur plus ou moins grande profondeur, ni de leur âge, puisque le nodule frontal qui date d'un an est en partie blanc, tandis que des nodules tout récents sont franchement noirs.

b) L'absence de métastase dans le foie, qui est exceptionnelle.

c) La prédilection remarquable des métastases pour le tube digestif et l'existence d'une péritonite suppurée diffuse ayant son point de départ dans un nodule de généralisation.

I. — GÉNÉRALISATION CUTANÉE

Elle est, semble-t-il, particulièrement fréquente dans la généralisation des tumeurs mélaniques ; souvent elle est la première en date ou du moins la première localisation apparente des métastases.

Le nombre des tumeurs cutanées est variable : parfois deux ou trois nodules se montrent sous la peau. D'autres fois les téguments sont couverts d'une quantité innombrable de ces tumeurs. 200 (Drivon), 105 (Bulkley), 561 (Rothacker).

Elles siègent indifféremment sur le thorax, l'abdomen, les membres, le cuir chevelu. Cependant, elles sont rares à la face. Bulkley signale leur tendance à affecter une disposition symétrique. En tout cas, elles sont réparties sans ordre, ne répondent pas au trajet des vaisseaux sanguins ou lymphatiques.

On en trouve de toutes les dimensions : ce sont de simples nodules du volume d'un pois que l'on sent rouler sous la peau ou dont on voit en bleu par transparence la coloration ; d'autres sont plus volumineux, atteignent le volume d'une noisette, d'une noix, d'une mandarine.

Leur forme est assez régulièrement arrondie. Quelques-unes de ces tumeurs sont sous-cutanées, couvertes d'une peau normale et ne présentent aucune coloration ; d'autres sont intradermiques et transparaissent en bleu : d'autres enfin sont tout à fait superficielles, couvertes seulement d'une très fine pellicule cutanée, plissée. Celles qui sont volumineuses s'ombiliquent au centre ; elles sont couvertes d'une pellicule finement plissée. Leur co-

loration est franchement noire, souvent simplement violacée ; leur consistance est molle. Celles qui sont superficielles et de petit volume font sur les téguments une saillie hémisphérique, lisse, d'un beau noir d'ébène.

Ce n'est pas cependant une règle absolue que les tumeurs les plus superficielles soient les plus colorées. Ce ne sont pas non plus les plus anciennes en date. On peut voir des tumeurs plus volumineuses, bien qu'apparues plus récemment que d'autres plus petites. Et des tumeurs de date ancienne sont parfois incolores, alors que d'autres, nées de la veille offrent une coloration du plus beau noir. Nous avons constaté nettement ce fait chez la malade de notre observation III. Toutes ces tumeurs cutanées sont caractérisées par une *indolence* remarquable.

Leur évolution est essentiellement capricieuse : elles peuvent s'accroître lentement ou pulluler très vite, exceptionnellement s'atrophier ou régresser, quelquefois s'ulcérer.

A. PULLULATION.

Certains auteurs disent que la pullulation des nodules cutanés est très lente (Taylor, Bulkley). En réalité, nous la croyons très variable. Pendant longtemps, il peut n'exister que quelques tumeurs, puis tout à coup, sans cause bien évidente, elles peuvent apparaître en masse comme des champignons : tous les jours on constate la présence de nouvelles tumeurs. Ces poussées subites coïncideraient, pour Cazenave, Thuau, avec des phases de dépression dans l'état général du malade. Dans les cas, au nombre de 5, où nous avons observé cette géné-

ralisation cutanée, elle fut : dans un cas terminale : les nodules cutanés apparurent dans les quinze jours qui précédèrent la mort. Dans les 4 autres cas, elles se montrèrent quelques mois après la première opération et se disséminèrent lentement. Les unes succédant à une tumeur du gros orteil restèrent localisées au membre malade. Chez d'autres malades elles furent disséminées sur tout le corps, en quantité innombrable ; quelques-unes, les premières apparues, restèrent stationnaires pendant de longs mois, alors que d'autres, apparues tardivement, prirent en quelques jours un volume important.

B. ATROPHIE ET RÉGRESSION.

Les nodules cutanés de généralisation peuvent subir une transformation heureuse : ils peuvent s'atrophier ou régresser (Bulkley, Perrin, Bergeron, de Beurmann, Borst, Sergent, Handley).

Sans qu'une influence locale soit intervenue, on voit la tumeur diminuer de volume, s'affaïsser et fondre en quelques jours, en quelques semaines. Ceci se passe de la façon suivante :

a) Dans certains cas la tumeur se flétrit, s'aplatit, laissant autour d'elle un collier induré, un peu saillant, brun noirâtre, quelquefois une simple bande colorée ne faisant aucune saillie sur les téguments voisins. Ainsi, c'est le centre des tumeurs qui s'ombilique et s'affaïsse d'abord. A la place de la tumeur il ne reste plus qu'une tache noire ou livide ; parfois même la cicatrice est incolore.

b) Ailleurs, l'atrophie se fait par un processus différent : « la base du nodule se fendille, s'excorie, une fis-

sure se fait qui donne issue à une sérosité hémorragique, fortement colorée en brun. Peu à peu, la fissure s'élargit, le nodule se soulève et se ramollit, fait place bientôt à une ulcération longueuse, noirâtre, siège de fréquentes hémorragies. Cette ulcération persiste longtemps, se recouvre d'une croûte qui tombe bientôt, remplacée par une autre, jusqu'au jour où tout phénomène inflammatoire ayant cessé, une cicatrisation définitive s'organise. Cette cicatrice, d'abord d'un rouge cuivré, pâlit peu à peu, s'efface. Le plus souvent cependant, elle ne disparaît pas complètement, et persiste indélébile, sous forme de dépression gaufrée, plus ou moins infiltrée de pigment mélanique disposé en traînées capricieuses et ténues. » (Sergent.)

Ce sont les plus grosses tumeurs surtout qui ont tendance à régresser. D'après Bulkley, ce phénomène s'observerait plus fréquemment sur les tumeurs nouvellement apparues.

En tout cas, cette régression n'est pas toujours définitive. Souvent elle l'est en effet, mais parfois (De Beurmann), après affaissement complet, la tumeur peut renaître in situ et atteindre un développement plus grand que primitivement.

D'ailleurs, ce phénomène heureux ne s'étend pas à tous les éléments cutanés ; il ne porte que sur un petit nombre, ce qui n'empêche pas la généralisation cutanée de suivre son cours.

La pathogénie de ce processus est obscure ; Handley l'explique, d'après sa théorie sur la *perméation lymphatique*, de la façon suivante : « Les lymphatiques et les veines en perméation peuvent être détruits si le malade

vit assez longtemps. Lorsque les cellules sarcomateuses dégénèrent ou exercent une pression mécanique, il se fait une réaction inflammatoire qui aboutit à l'encapsulation et la destruction du tissu sarcomateux. »

C. ULCÉRATION.

L'ulcération des nodules cutanés de généralisation n'est pas très fréquente ; ce n'est pas un aboutissant ordinaire de leur évolution. Le plus souvent, elle se fait à l'occasion d'un traumatisme (grattage, application de caustique, frottements répétés) et n'atteint pour cette raison que quelques éléments, les plus volumineux et les plus exposés. La tumeur prend alors un aspect cratéri-forme, laisse suinter un liquide séreux, sale, tachant le linge en brun ; les hémorragies y sont rares et en général peu abondantes.

A côté des éléments nodulaires qui caractérisent la généralisation cutanée, il n'est pas exceptionnel de constater un phénomène intéressant : c'est une *coloration noire diffuse de la peau* (Bulkley, Thompson, Wagner, Falls, Panné, Heinrich, Wickham Legg, Clauzel, Rindfleisch et Harris, Virchow, Francesco, Mehrer, Vuillieumier, Bergeron, Hartung).

Elle apparaît à distance de la tumeur, localisée à certaines parties du corps sous forme de taches noires diffuses, simulant la coloration que donne un badigeonnage de nitrate d'argent (Wickham Legg) ou bien elle est généralisée à tout le tégument, donnant la teinte noire de la maladie d'Addison (Bulkley), Panné, Hartung) ou rappelant la coloration de la peau de nègre.

Cette corporation ne semble pas être en rapport avec la présence de métastases dans les capsules surrénales (Hartung), car dans la plupart des cas, l'examen de ces organes fut négatif. (V. général. aux caps. surrénales.)

II. — GÉNÉRALISATION AU FOIE.

La généralisation au foie est la plus fréquente et aussi une des premières appréciables parmi les métastases viscérales. Son étude a fait l'objet d'un travail d'ensemble remarquable de Hanot et Gilbert. *Etudes sur les maladies du foie*, 1888, et d'une thèse importante : Toledo y Herrarte. *De la mélanose hépatique*, thèse de Paris, 1893-94.

Hanot et Gilbert n'admettent pas l'existence du cancer mélanique primitif du foie, dont quelques auteurs rapportent des observations :

Les observations intitulées « cancer mélanique du foie » telles que celles de Payne, Lyman, Lancereaux et Dubreuil, Latil, Gœtz et Leroux sont manifestement des exemples de mélanomes du foie consécutifs à des mélanomes oculaires ou cutanés et le plus grand nombre des observations intitulées « cancer mélanique primitif du foie » ne sont point faites pour entraîner la conviction. Ainsi, entre autres, les faits de Block, de Burnet et de Frerichs manquent d'un examen particulier des orbites et celui de Wickham Legg pêche par la base, puisqu'il a trait à une néoplasie colorée non par du pigment noir, mais par du pigment vert. Seule l'observation de Belin pourrait être invoquée en faveur de l'existence possible des mélanomes primitifs du foie.

Nous admettons comme ces auteurs, après critique des observations, qu'il n'existe dans le foie que des tumeurs secondaires.

ETIOLOGIE ET PATHOGENIE.

Fréquence. — C'est la plus fréquente des généralisations viscérales : Eiselt a trouvé le foie atteint 28 fois parmi 50 cas de généralisation. Pemberton le trouve 18 fois parmi 33 cas de généralisation. Notre statistique personnelle donne une proportion bien supérieure à celles de Eiselt (56 p. 100) et de Pemberton (54 p. 100). Nous avons trouvé en effet le foie atteint dans 85 p. 100 des cas. Souvent il est le seul organe envahi, mais parfois aussi il reste indemne de toute métastase dans des cas où la généralisation a envahi presque tous les organes (obs. III).

Notre statistique ne porte que sur des généralisations de tumeurs mélaniques de la *peau*. Elle va donc à l'encontre de l'opinion émise par Eve, qui ne trouvant à l'examen de 14 cas de tumeurs de la peau qu'une seule fois des métastases dans le foie, alors qu'elles existaient dans toutes les généralisations de tumeurs de l'œil, conclut que la généralisation au foie est plus rare dans les tumeurs de la peau que dans celles de l'œil.

Hirschberg, à l'étude de 26 tumeurs de l'œil, trouve la généralisation au foie dans 16 cas, dans la proportion de 64 p. 100, donc bien inférieure encore à la nôtre, qui porte surtout sur des tumeurs cutanées.

Sexe. — D'après Toledo y Herrarte la mélanose hépatique est beaucoup plus fréquente chez l'homme (17/25) que chez la femme (8/25). Peut-être faut-il invoquer ici le fait que chez l'homme le foie est plus fréquemment atteint par des infections antérieures (alcoolisme).

L'influence de l'âge est insignifiante. Le maximum de fréquence est de 40 à 60 ans. C'est l'âge du cancer lui-même. La généralisation au foie serait cependant exceptionnelle chez les sujets jeunes.

ETUDE ANATOMIQUE. — Le foie est en général augmenté de volume ; exceptionnellement il est atrophié. Son poids peut être extrêmement considérable, atteindre 5 kil. 300 (Wadsak), 6 kil. (Chomel, 10 kil. (Litten), 24 livres.

Sa forme générale est ordinairement conservée ; le bord antérieur reste tranchant. Seule la surface du foie est couverte de nodosités.

Hanot et Gilbert décrivent deux formes anatomiques :

a) *Forme infiltrée*. — Le foie est volumineux, lisse, dur. L'infiltration peut n'atteindre qu'un lobe ou une partie moins importante. Quand l'infiltration est totale, le foie présente une teinte bronzée uniforme, comme le foie paludéen, ou bien le foie est marbré, piqueté de noir : *foie granité de Gilbert*, dû à ce qu'il existe côte à côte des amas pigmentaires, des îlots néoplasiques et des débris parenchymateux.

L'examen histologique montre : « Les cellules endothéliales des vaisseaux, particulièrement celles des capillaires radiés, sont infiltrées de pigment. Elles apparaissent sous forme de fuseaux plus ou moins allongés au milieu desquels il était souvent possible de distinguer un noyau ovalaire coloré en rose par le picrocarmin. Sur un grand nombre de points, le protoplasma des cellules hépatiques est également infiltré de grains mélaniques. Enfin, par places, les espaces portes eux-mêmes renferment de petits amas de pigment, » (Hanot et Gilbert.)

b) *Forme nodulaire*. — Nous la décrivons d'après une pièce personnelle (obs. II) et d'après les descriptions de Hanot et Gilbert, Toledo y Herrarte.

Le foie que nous décrivons pesait 3 kil. 200. Sa forme générale est relativement conservée. A la surface des deux lobes qui est lisse et dont la coloration générale est livide par places, jaunâtre à d'autres, se voient une multitude de nodules mélaniques. Ils sont, les uns de la largeur d'une pièce de 2 francs, d'autres du volume d'un pois. Ils font à la surface du foie une saillie aplatie, ombiliquée au centre. Leur coloration est variable : quelques-uns sont franchement noirs; d'autres ont une coloration noire, bleutée, plus foncée au centre, s'étendant à la périphérie en prenant une forme étoilée, radiée : *cancer radié pigmenté* de Rindfleisch ; d'autres enfin ont une coloration blanc jaunâtre, ressemblant aux taches de bougie du cancer ordinaire, pointillées cependant parfois de petites nodosités noirâtres.

A la coupe, la forme de ces nodules se précise : le foie apparaît truffé, bourré de nodules dont la coupe est arrondie et noire, dont le volume varie de celui d'un grain de mil à celui d'un œuf. Le nodule est souvent circonscrit d'une zone blanchâtre d'aspect fibreux, d'où il s'énucle, faisant à la coupe une saillie bombée comme le fait un fibrome utérin. Même les nodules qui, à la surface du foie, n'étaient représentés que par une saillie blanchâtre, en tache de bougie, sont noirs à la coupe, au moins au centre et c'est leur capsule incolore qui masquait à la surface du foie leur teinte noire. Cependant, tous les nodules ne sont pas noirs : quelques-uns des plus volumineux ont une coloration blanchâtre, tachée de points

noirs, et un aspect général encéphaloïde, ramolli, beaucoup moins consistant que d'autres nodules plus noirs. Dans l'intervalle des nodules le foie a l'apparence du foie grassey ; la surface de section est lisse, uniforme, blanc jaunâtre.

Il n'y a pas de périhépatite.

Un peu de liquide noir était épanché dans le péritoine. Dans quelques cas (Delpech), on a signalé des nodules franchement kystiques et Gautret signale un cas où il existait, en même temps que la généralisation mélanique, un kyste hydatique contenant de nombreuses vésicules.

Etude histologique. — Hanot et Gilbert admettent que ce sont le plus souvent des sarcomes, parfois des épithéliomes. Ils décrivent aussi des *mélanomes simples* caractérisés par l'arrêt simple dans les éléments du foie de granulations pigmentées :

Non seulement les cellules hépatiques, mais les espaces portes et l'endothélium vasculaire contiennent du pigment noir. Les cellules endothéliales des capillaires radiés, principalement infiltrées, apparaissent sous forme de fuseaux plus ou moins allongés au milieu desquels il est souvent possible de distinguer des noyaux ovalaires, colorés en rose par le picrocarmin. C'est une altération des cellules vasculaires endothéliales s'expliquant par le voisinage de l'endothélium vasculaire avec le sang chargé de grains mélaniques. Elle ne signifie pas que l'endothélium vasculaire soit le siège initial des lésions, contrairement à l'opinion émise par Rindfleisch (endothéliomes de Bloch).

Nous avons pu examiner plusieurs préparations de généralisation hépatique. Celle que nous figurons est un

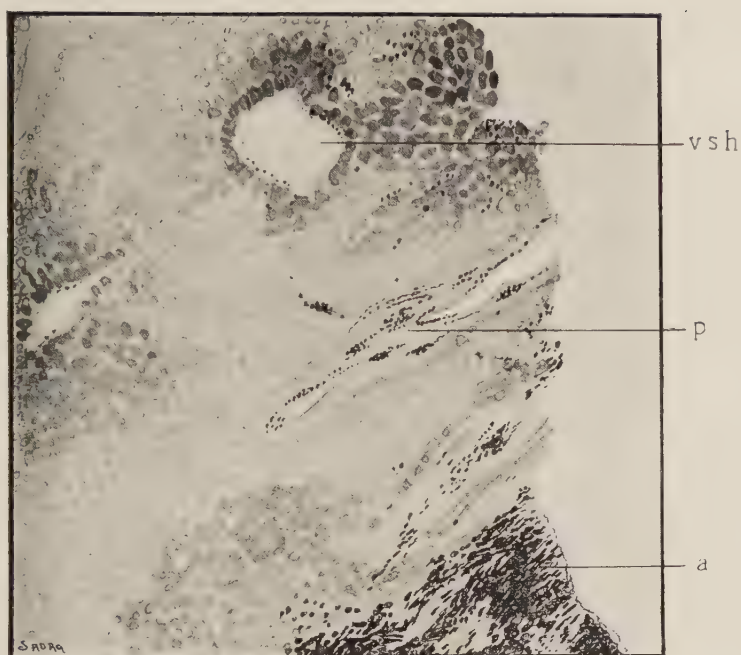


FIG. V

Généralisation hépatique.

a, Masse mélanique. — *v, s, h*, Veine sus-hépatique.

p, Espace porte bourré de grains mélaniques.

nodule hépatique secondaire à une tumeur cutanée: Le parenchyme hépatique est altéré, en dégénérescence graisseuse. On reconnaît cependant par places les travées hépatiques. En un point, on ne voit qu'un bloc noir. A un fort grossissement on ne reconnaît là aucune cellule; on voit seulement, noyées dans un tissu de sclérose, une masse de granulations mélaniques, dont il est difficile de préciser la forme dans la masse centrale, mais qui dans les zones plus claires apparaissent groupées entre elles en masses arrondies. Les mêmes grains mélaniques se voient dans la mince zone de sclérose qui entoure quelques espaces portes ou une veine sus-hépatique. Aucune masse pigmentée, aucun grain mélanique ne se trouve dans les cellules hépatiques elles-mêmes.

Dans un autre cas, il s'agissait d'une métastase *incolor* d'une tumeur cutanée mélanique. Le tissu hépatique apparaît refoulé, tassé par un nodule néoplasique bien circonscrit, dont la cavité est comblée de cellules volumineuses polyédriques, bien limitées, à noyau bien serti. Ce nodule ne diffère en rien d'un nodule néoplasique du foie, secondaire à un cancer cutané ordinaire.

VOIES BILIAIRES. — Elles sont généralement saines, quelquefois vides, rétractées.

La *vésicule* peut être envahie (10 p. 100 des cas). Elle contient à son intérieur, faisant saillie à la surface de la muqueuse, de petits nodules mélaniques qui infiltrent ses parois.

Les *ganglions* du hile sont souvent hypertrophiés, infiltrés de mélanose.

PATHOGÉNIE. — La voie suivie par la généralisation

est difficile à déterminer : s'il y a en même temps généralisation pulmonaire, on peut supposer qu'elle en vient par la voie de l'artère hépatique. S'il y a généralisation abdominale, on peut admettre qu'elle en vient par la veine porte, mais il est difficile d'expliquer un fait qui se présente parfois, où l'on voit le foie atteint seul dans la généralisation d'une tumeur de l'œil ou de la peau. Il faut supposer alors que les cellules néoplasiques et le pigment ont pu traverser les capillaires pulmonaires sans y être arrêtés avant d'arriver au foie, où ils ont trouvé exclusivement un terrain favorable à leur fixation et à leur pullulation (Hanot et Gilbert).

SIGNES CLINIQUES. — L'évolution d'une métastase hépatique peut être *latente*, éclipsée par des troubles plus sérieux, provenant d'autres métastases : troubles nerveux, phénomènes respiratoires, ou parce qu'elle ne donne que peu de signes subjectifs.

D'autres fois, au contraire, les signes que provoque cette métastase priment les autres ou même s'épanouissent isolément : les fonctions digestives s'altèrent, l'hypochondre devient douloureux, le foie augmente de volume. On se trouve en présence d'une affection hépatique qui se traduit par un ensemble de phénomènes locaux et généraux.

Quel que soit le point de départ, les signes sont identiques : le foie est hypertrophié, il envahit les flancs, la région ombilicale, l'hypogastre, mesure 18, 20, 30, 35 centimètres sur la ligne mamelonnaire droite, 10, 20, 30 centimètres sur la ligne xyphoïdienne, 8, 15, 25, sur la ligne mamelonnaire gauche, où les limites de sa ma-

tité viennent se confondre avec celles de la rate. Le bord antérieur, distant du rebord costal peut être perçu très bas dans la fosse iliaque, près de l'arcade crurale. Les limites inférieures sont perçues nettement, car le bord reste en général tranchant.

La face supérieure, que l'on peut palper sous la peau, est dure, ligneuse, lisse ou permet de reconnaître au palper de nombreuses nodosités. Cette palpation ne provoque en général aucune douleur.

Souvent l'hypochondre présente une voûssure très nette, bientôt masquée par le météorisme abdominal.

La matité dans les flancs révèle la présence d'un peu de liquide, mais il y a rarement de la dilatation des veines superficielles.

Les phénomènes douloureux manquent habituellement ; cependant, il y a parfois au début (Chomel) ou dans tout le cours de l'évolution, des douleurs sourdes, ou violentes et paroxystiques, irradiées vers l'épaule (Gauderon).

Les *troubles digestifs* sont d'une précocité et d'une intensité remarquables. L'appétit est de bonne heure diminué ; la langue est blanche, la bouche amère, l'haleine fétide. Les nausées sont fréquentes, mais les vomissements rares. La face s'altère, le corps s'amaigrit. Les forces surtout déclinent. La peau prend une teinte terreuse. L'ictère est tardif, mais non exceptionnel (nous l'avons observé dans 3 cas où la généralisation hépatique était évidente ou fut confirmée).

La congestion des bases, de la base droite surtout, qui accompagne ces lésions, se manifeste par de la dyspnée. La température oscille alors souvent entre 38° et 39°.

Hanot et Gilbert signalent qu'il existe parfois au cœur un souffle mitral. Des signes d'insuffisance hépatique se manifestent ; les épistaxis ne sont pas rares.

Les *urines* prennent une coloration foncée qu'elles possèdent même à l'émission. La recherche des pigments biliaires ne peut être appréciée à cause de la coloration noire des urines (voir au chapitre Urines la valeur diagnostique de la mélanurie).

L'évolution de la généralisation hépatique est de quelques mois. La marche que l'on peut apprécier par le volume du foie est continue, mais l'accroissement de volume d'abord très lent devient rapidement considérable dans les derniers mois. Dans 2 cas, dont nous avons suivi l'évolution, le foie débordait à peine les fausses côtes et se maintenait dans ces dimensions depuis plusieurs mois. Dans le dernier mois qui précéda la mort le volume augmenta très vite, de jour en jour, au point que le foie descendait à la mort très bas dans la fosse iliaque. Nous pensons donc que l'augmentation très rapide du volume du foie possède une valeur pronostique très grande et annonce de près l'échéance fatale.

La mort est parfois subite ; d'autres fois elle se fait dans le délire ou le coma, mais elle n'est pas le fait de la généralisation hépatique seule. Elle est annoncée presque toujours par une extinction graduelle des forces.

III. — GÉNÉRALISATION PÉRITONÉALE.

Il est envahi très fréquemment (37 p. 100 des cas). Les *lésions anatomiques* qu'il présente sont les suivantes (v. obs. II et III) :

A l'ouverture de l'abdomen, on est frappé dans les cas où cette généralisation est manifeste, par la coloration noire du contenu abdominal. Il y a presque toujours un peu de liquide dans le péritoine, rarement citrin, presque toujours louche, souvent noir comme de l'encre de Chine délayée. Rarement, l'épanchement est considérable, souvent la quantité atteint cependant 2 litres.

Le péritoine pariétal est *bourré de nodules* noirs de volumes différents, aplatis ou saillants, qui sont primitivement sous-séreux et refoulent devant eux, en se développant, le feuillet péritonéal qui les couvre. On en trouve partout, car ils sont irrégulièrement disséminés. Le mésentère, les différents mésos, sont bourrés de semblables nodules, dont la couleur est d'un gris ardoisé plutôt que noire.

Par places, ce ne sont plus de véritables nodules, mais une large tache noire qui traduit l'existence sous le feuillet séreux d'une couche d'infiltration mélanique.

Le grand épiploon est farci souvent d'une multitude de petites granulations du volume d'un grain de mil, d'un pois, qui lui donnent l'aspect d'une voilette à pois noirs très serrés. Ces granulations semblent parfois réparties en plus grande abondance le long des vaisseaux. Elles deviennent plus volumineuses et plus nombreuses vers le bord libre, où elles s'agglomèrent parfois en une tumeur unique du volume d'une noix (obs. II), d'une pomme (obs. III), qui rétracte et coude l'intestin.

A côté de ces formations nodulaires qui semblent primitivement sous-séreuses, on trouve à la surface du péritoine pariétal et en certains points du péritoine viscéral, un *semis de petites granulations* noires comme des grains

de charbon, du volume d'une lentille, toutes du même volume, réparties avec prédilection dans le petit bassin, qu'elles tapissent. Ces granulations sont reliées à la séreuse péritonéale par un fin pédicule. Ce ne sont pas des nodules sous-péritonéaux secondairement pédiculés, c'est un *semis de greffes* néoplasiques.

A côté des lésions péritonéales, qui sont dues à la généralisation mélanique, on peut trouver des lésions banales de péritonite : parfois, un liquide citrin traduit l'envahissement hépatique. Dans l'observation III, il y avait une péritonite diffuse suppurée due à l'ulcération dans le péritoine d'une tumeur intestinale métastatique.

Les *signes cliniques* que donne la généralisation péritonéale ne présentent pas de caractères particuliers ; rarement, malgré l'envahissement hépatique considérable, l'ascite est assez abondante pour nécessiter une ponction. La dilatation du réseau veineux cutané abdominal est exceptionnelle. Le plus souvent, on soupçonne l'ascite, mais elle ne donne que peu de signes.

IV. — GÉNÉRALISATION A L'APPAREIL RESPIRATOIRE.

C'est Laennec qui, le premier, en même temps qu'il décrivait la mélanose comme un cancer de nature spéciale, distingua la mélanose pulmonaire vraie, par généralisation cancéreuse, de ce qu'il appelle la matière noire pulmonaire.

La confusion persista cependant après lui et à côté des auteurs qui considéraient l'*anthracose* comme due à la pénétration dans le poumon de particules charbonneuses, d'autres, au contraire, prétendaient que la ma-

tière noire du poumon n'est pas du charbon, mais un produit d'origine hématique, trace d'une réaction inflammatoire, une *mélanose*. Actuellement, la question est bien tranchée et le groupe des *pnéumoconioses* définitivement séparé de la mélanose. Le diagnostic entre les deux affections peut cependant présenter des difficultés qui nous obligeront à y insister.

Les tumeurs mélaniques du poumon, comme celles du foie, doivent être considérées toujours comme secondaires. Les métastases pulmonaires sont d'ailleurs, après les métastases hépatiques, les plus fréquentes, puisque nous les avons trouvées dans 60 p. 100 des cas de généralisation. Notre pourcentage est d'ailleurs déjà bien supérieur à ceux de Pemberton, qui trouve les poumons atteints 12 fois sur 33 cas de généralisation (36 p. 100), et d'Eiselt, qui trouve la proportion de 24 pour 50 cas (48 p. 100).

ETUDE ANATOMIQUE.

A. *Plèvres*. — A l'ouverture du thorax, il est fréquent de trouver dans les deux plèvres un épanchement d'abondance variable, en général plus considérable à droite, sans doute à cause du voisinage du foie. Ce liquide est citrin parfois, mais plus souvent d'une teinte louche, brunâtre, plus rarement il est noir, ressemblant dans ce cas à un liquide dans lequel on aurait délayé de la suie (cas personnel) ; jamais nous n'avons trouvé signalé de liquide franchement hémorragique.

Après évacuation de ce liquide, la plèvre pariétale apparaît avec des lésions variables. Parfois ces lésions sont

minimes : on trouve dans les sinus costo-diaphragmatiques ou sur la plèvre costale, un dépôt noir, disposé en traînées, dont la direction correspond à celle de l'espace intercostal. Le plus souvent il existe des nodules pleuraux. Ils siègent avec prédilection à la base, à la surface de la plèvre costale et dans les sinus costo-diaphragmatiques. Leur coloration est variable du gris au noir ; le plus fréquemment elle est ardoisée. Ces nodules font saillie à la surface de la plèvre comme des lentilles ; d'autres sont du volume d'un pois, pédiculés et forment par leur réunion dans les endroits où ils sont abondants, c'est-à-dire dans les sinus costo-diaphragmatiques, une surface bourgeonnante, dans laquelle, au cours d'une ponction exploratrice, l'aiguille plonge souvent et ramène du sang.

La plèvre viscérale présente les mêmes lésions, de telle sorte que le poumon, rétracté sur son hile par suite de l'épanchement, couvert d'une plèvre épaissie et néoplasique, ne représente souvent plus qu'un bloc informe, grisâtre, bosselé de petits nodules ardoisés.

B. *Poumons*. — D'autres fois, lorsqu'il n'existe pas d'épanchement, le poumon apparaît extérieurement plus violacé que d'ordinaire, mais avec sa forme normale.

D'après deux cas de généralisation pulmonaire que nous avons observés, et dont l'aspect était très dissimilable, on pourrait décrire deux formes anatomiques : la forme nodulaire et la forme diffuse.

a) *Forme nodulaire*. — Le poumon que nous avons examiné (obs. II) et qui répond à cette description, était rétracté, couvert d'une plèvre épaisse et tapissée de no-

dules. A la pression, le tissu pulmonaire crépité bien, mais on sent à la palpation profonde une quantité de nodules arrondis, plus durs, comme si la base du poumon était infiltrée de tubercules.

A la coupe il apparaît avec sa coloration normale ; à mesure qu'on approche de la base, le couteau rencontre de petits nodules d'abord miliaires, bien circonscrits, dont la tranche de section a une couleur noirâtre, sépia, mal distincte du tissu pulmonaire voisin ; plus près de la base, les nodules atteignent le volume d'un pois : ils sont de consistance plus ferme que le tissu pulmonaire, de telle sorte qu'ils échappent au couteau et font, sur la tranche de section, des saillies hémisphériques. Si on les tranche, ils sont d'une couleur brun noir uniforme, d'une consistance ferme. Le tissu pulmonaire qui les entoure semble à peu près sain, crépité bien, ne semble nulle part hépatisé.

b) *Forme diffuse*. — C'est celle que nous avons rencontrée chez une de nos malades (obs. III). Un peu de liquide noir est épanché dans la plèvre. Le poumon lui-même a une coloration générale plus foncée que normalement. Quand on presse sur lui pour le sortir de la cage thoracique, on fait sourdre en très grande abondance par la bouche et le nez un liquide spumeux noirâtre ressemblant à de la suie délayée dans beaucoup d'eau. Le poumon crépité bien en certains points ; par places, cependant, il crépité mal, a une consistance molle, garde la dépression du doigt et ressemble à un foyer d'hépatisation grise. La coloration en ces points est brun noir. A l'épreuve de l'eau, ces parties du parenchyme pulmonaire ne tombent pas franchement au fond du vase, mais

surnagent mal. A la coupe : le tissu pulmonaire est reconnaissable en certains endroits, violacé. Par places, cependant, à un examen attentif, on aperçoit des taches arrondies où le tissu est plus noir, plus brun ; le couteau promené à plat sur ces points ramène un liquide noir qui tache les doigts et le linge. Ailleurs, une partie importante d'un lobe est transformée en une masse molle, formée d'une bouillie couleur sépia, mal circonscrite, mal limitée par sa couleur du tissu pulmonaire voisin, lui-même violacé. Un linge appliqué sur la tranche de section se tache de noir, au niveau des foyers mélaniques, dont il révèle, mieux que la vue, la disposition. Nulle part, on ne trouve de nodule mélanique bien limité, mais plutôt une infiltration lobulaire ou lobaire. On pourrait employer, pour désigner cet aspect, le nom d'*hépatisation mélanique*.

Certaines parties sont plus ramollies, ont tendance à former des cavernes, car leur contenu n'est qu'une bouillie gris noir, et au repos la masse s'excave en ces points. La formation de véritables cavernes a été observée parfois (Haushalter, Chantreuil). Auger et Worthington ont rapporté une observation qui répond exactement à celle que nous décrivons : ils ont observé de plus un fait intéressant : une caverne mélanique des vertèbres communiquait avec une caverne pulmonaire, et vidait son contenu par les bronches sous forme d'une expectoration noire.

Nous avons dit que dans notre cas la pression du poumon faisait sourdre par la bouche un liquide noir ; le même phénomène se produit sur la tranche de section. d'où la pression fait sourdre de toutes parts le même



FIG. VI
Généralisation pulmonaire.

- a*, Nodule néoplasique contenant peu de grains mélaniques.
b, Nodule néoplasique contenant des cellules surchargées de grains mélaniques.
c, Zone d'infiltration néoplasique diffuse.
v, Vaisseaux gorgés de sang.
lymph. ss. pl., Trainée de lymphangite néoplasique sous-pleurale.
anthr., Anthracose.

liquide noir, spumeux. Les bronches, la trachée gardent à leur surface la trace du passage de cette matière noire, mais nous n'avons pas observé l'infiltration de l'*arbre bronchique*, que l'on trouve dans une observation de Panné, où la muqueuse de la trachée et des bronches était tapissée d'un enduit noirâtre, sous lequel, après raclage, la muqueuse apparaît ramollie, transformée en bouillie noirâtre.

Les ganglions du hile pulmonaire sont en général infiltrés de mélanose.

L'*examen histologique* montre : la *plèvre* est épaissie, remplie de petits vaisseaux gorgés de sang; en certains points, elle est dissociée par la présence de nodules néoplasiques bien circonscrits inclus dans son épaisseur et qui soulèvent en une saillie arrondie les lames les plus externes.

Sous la plèvre, il existe presque toujours de petits foyers de *lymphangite* sous-pleurale cancéreuse; ils forment, sous la plèvre, des nodules triangulaires à base pleurale et s'enfoncent en coin dans le parenchyme pulmonaire (fig. VI).

Plus profondément, au milieu d'un tissu pulmonaire atteint d'infiltration cancéreuse diffuse et sillonné d'un nombre considérable de vaisseaux gorgés de sang, on trouve des *nodules néoplasiques*. Ces nodules sont les uns arrondis, très nettement limités du tissu pulmonaire voisin qu'ils refoulent par une mince zone de sclérose bourrée de grains anthracosiques; d'autres, mal circonscrits, semblent appendus à des ramifications vasculaires et se continuent insensiblement avec une zone d'infiltration néoplasique diffuse. Ils sont constitués par des nappes de cellules volumineuses infiltrées presque sans tissu conjonctif; leur protoplasma est clair, réduit à une mince pellicule; leur noyau a l'aspect vésiculeux; il est bien serti, comme ceux d'origine ectodermique.

Dans certains nodules, le pigment mélanique manque et l'on pourrait croire à une généralisation néoplasique ba-

nale; d'autres nodules, par contre, ont une coloration noire et il faut examiner à un fort grossissement pour reconnaître dans cette masse noire les cellules néoplasiques remplies de grains fins de pigment.

Le point le plus intéressant est l'examen, à un fort grossissement, de la zone d'infiltration néoplasique diffuse : là, dans un tissu extrêmement vasculaire, au milieu d'une infiltration diffuse des mêmes cellules néoplasiques, on trouve quelques formations de coloration brun jaune, toutes semblables, arrondies, limitées par une fine membrane et remplies de petits grains mélaniques de coloration sépia. Ces masses, bien organisées et toutes semblables, sont isolées dans ce tissu d'infiltration néoplasique dont les cellules contiennent à leur intérieur quelques grains de même coloration. Elles se différencient très facilement des masses d'anthraxose qui sont irrégulières, ne présentent aucun organisation et apparaissent comme des blocs franchement noirs.

SIGNES CLINIQUES. — Ils sont les mêmes que ceux de tout cancer secondaire du poumon. Nous n'insisterons que sur les signes qui leur sont propres.

Souvent les signes de *pleurésie* prédominent. Ce qui caractérise l'épanchement, c'est qu'il est le plus souvent bilatéral, plus abondant à droite, en général ; il s'installe très rapidement et se reproduit immédiatement après la ponction. Celle-ci s'égare quelquefois dans les nodules de la plèvre et ramène du sang. Le *liquide pleural* lui-même est citrin, se coagule très rapidement ; d'autres fois noirâtre, ressemblant à de la suie délayée. Il ne donne pas, sous l'influence des oxydants, les réactions que présente l'urine. Avec l'acide azotique à chaud et le perchlorure de fer à froid, on n'obtient pas la coloration noire qui se produit dans les urines.

Les signes *pulmonaires*, lorsqu'ils prédominent, n'ont

pas de caractère spécial. On trouvait, dans celui de nos cas où l'infiltration était lobaire, des foyers de râles sous-crépitaux, à l'inspiration et à l'expiration, localisés à droite à l'extrême base, disséminés à gauche dans tout le lobe inférieur. Ils simulaient à un examen, pratiqué rapidement, des frottements pleuraux.

Les signes fonctionnels habituels : toux, dyspnée avec cyanose, expectoration, traduisent l'existence de ces métastases. Un signe clinique intéressant est fourni parfois par l'*expectoration*. Les crachats de couleur noire sépia, spumeux, distincts des crachats habituels des pneumoconioses, sont symptomatiques d'une caverne pulmonaire. Auger et Worthington signalaient « l'expectoration de crachats abondants, peu visqueux, striés de noir et contenant des grumeaux de même couleur, si abondants que vus en grande masse ils offraient une teinte noirâtre ou bleuâtre très prononcée, rappelant la couleur de l'ardoise ». Ils répondaient à l'existence d'une caverne vertébrale ouverte dans une caverne pulmonaire. Clauzel (1874) a fait une étude critique de l'expectoration noire chez les malades atteints de tumeurs mélaniques, et montre les difficultés qu'il y a de différencier les crachats mélaniques des crachats anthracosiques. C'est d'ailleurs un signe rare dans la généralisation pulmonaire. Nous pensons comme lui que ce signe n'a pas une grande valeur diagnostique, car cette expectoration mélanique diffère peu à la vue des autres expectorations noires que l'on voit dans les pneumoconioses. Les épreuves chimiques restent impuissantes, car les grains de mélanine sont à peu près aussi résistants que les grains de charbon à l'action des acides. Le microscope seul peut

les différencier. Ce signe peut acquérir cependant de la valeur s'il survient brusquement une abondante expectoration de ce liquide chez un malade qui n'a pas présenté habituellement d'expectoration noire. D'ailleurs, il ne fait que confirmer ce que l'auscultation avait révélé avant lui, chez un malade présentant des signes nets de généralisation mélanique.

Nous résumerons les caractères et la valeur de la généralisation pulmonaire, en disant qu'elle *apparaît tardivement, en général dans les dernières semaines de la vie, qu'elle évolue très rapidement* ; traduisant par les signes de l'auscultation et les signes fonctionnels son aggravation progressive, et nous admettons pour cette raison que *l'apparition de symptômes pulmonaires au cours d'une mélanose généralisée, possède une valeur pronostique considérable, annonçant l'échéance prochaine de la terminaison fatalement mortelle.*

V. — APPAREIL CARDIOVASCULAIRE

Les métastases cardiaques se voient dans 41 p. 100 des cas de mélanose généralisée.

ETUDE ANATOMIQUE.

Dans les cas où cette généralisation se présente avec ses caractères les plus nets, ce que nous avons observé dans deux cas, le cœur apparaît enveloppé d'une atmosphère graisseuse épaisse, bourrée de nodules néoplasiques de coloration noire, du volume d'un pois, d'une noisette.

A. *Péricarde*. — A l'ouverture du péricarde, il n'est pas rare de trouver un épanchement généralement peu abondant, mais qui peut atteindre 300 grammes (Panné) de liquide citrin, plus souvent louche, rousseâtre, exceptionnellement franchement noir (Landrieux). Le péricarde lui-même est tapissé de petits nodules qui font à sa surface une saillie hémisphérique et sont répartis sans ordre ; ailleurs, ce sont de véritables dépôts de pigment noir, étalés sur les deux faces du péricarde.

B. *Le cœur*, séparé du péricarde, apparaît de forme normale, d'aspect général sain ; parfois il est mou, flasque, jaune, souvent augmenté de volume et de poids, 680 grammes (Jaboulay). Quelques nodules isolés sont disséminés irrégulièrement sur ses faces, ne s'orientant pas dans le sens des vaisseaux ; d'autres fois, ils sont en nombre considérable et donnent au cœur une forme bosselée ; leur coloration est franchement noire, au point que le cœur ressemble à un bloc de charbon (Panné) ; quelquefois grise, ou même blanche (Jaboulay).

A l'ouverture des parois on trouve en plein muscle cardiaque quelques nodules ; d'autres bombent sous l'endocarde, font dans la cavité une saillie hémisphérique, ou même soulèvent l'endocarde et *se pédiculisent*, acquièrent un volume considérable, au point de remplir la cavité d'une oreillette d'un grelot mélanique (Simon, Pollaillon, Lacapère, Delherm, Jaboulay).

Ces tumeurs, du volume d'un grain de mil, d'un pois, d'une noisette, d'une noix, peuvent se rencontrer partout : aussi bien dans le cœur gauche que dans le cœur droit, les oreillettes, les cloisons interventriculaires ou interauriculaires, les piliers des ventricules ; plus rarement,

ils infiltrent les valvules, créant des lésions orificielles, ou s'étendent en trainées à l'intérieur des gros vaisseaux.

Le *myocarde* présente habituellement une altération assez nette : il apparaît pâle, flasque, jaunâtre, souvent hypertrophié.

A l'*examen histologique*, que nous avons pu faire sur trois préparations de tumeurs différentes, on voit :

Au milieu du tissu musculaire cardiaque, qui paraît sain, un nodule mélanique tranche par sa coloration noire. Ce nodule ovalaire, très bien circonscrit, est bien limité d'un côté par une membrane fibreuse ; celle-ci cependant ne lui forme pas une paroi continue, elle est seulement contiguë au nodule qui, en se développant, l'a refoulée, arquée et s'en est coiffé d'un côté ; de l'autre côté, les fibres musculaires cardiaques sont refoulées par le nodule, aplaties, tassées et semblent ainsi former une membrane limitant le nodule. Celui-ci est formé de cellules néoplasiques infiltrées, à noyau bien limité, à protoplasma clair ; par places, l'abondance du pigment masque la forme des cellules ; dans les points où celles-ci sont mieux isolées, elles apparaissent avec un protoplasma rempli, autour du noyau, de petits points mélaniques qui donnent à l'ensemble de la cellule une apparence générale fumée.

En dehors du nodule, dans la travée fibreuse qui lui est voisine, au milieu des fibres musculaires cardiaques et autour des vaisseaux, on trouve des amas de pigment, qui, à un fort grossissement, apparaissent bien organisés, arrondis ou allongés dans le sens des fibres, formés de grains mélaniques nombreux, sans noyau apparent.

Sur une autre préparation (fig. VII), on voit un nodule mélanique semblable. Ce qui est intéressant surtout, c'est qu'il existe, au voisinage de ce nodule, une artériole contenant quelques grains de pigment et surtout un capillaire (fig. VIII) qui renferme à son intérieur une quantité con-



FIG. VII

Nodule métastatique du cœur.

a, Nodule mélanique. — *art*, Artère. — *c*, Capillaire.

sidérable de cellules remplies de grains mélaniques. Ces cellules sont tassées contre les parois du capillaire; en un point (a), la paroi semble avoir cédé sous la poussée de ces cellules et on voit le nodule néoplasique voisin se continuer par une nappe de cellules chargées de pigment avec celles qui sont encore contenues dans le vaisseau, comme si celui-ci avait apporté au nodule ou, au contraire, emportait une masse de cellules néoplasiques chargées de pigment. Ces cellules sont polygonales, quelques-unes fusiformes, à noyau vésiculeux et nettement arrondi, entouré d'une zone de protoplasma clair semé de grains mélaniques.

SIGNES CLINIQUES. — Très fréquemment les lésions cardiaques ne se manifestent par aucun signe clinique et ne sont révélées qu'à l'autopsie.

Assez souvent, cependant, à un examen systématique du cœur on peut trouver des signes suffisants pour permettre de soupçonner qu'il existe des métastases dans cet organe. Le plus souvent ce sont des signes de myocardite : arythmie, embryocardie, crises de tachycardie. D'autres fois, un souffle traduit d'un état anémique prononcé, ou d'une insuffisance fonctionnelle. Exceptionnellement il y a des signes de lésion orificielle.

Dans quelques cas enfin, les signes subjectifs et fonctionnels sont assez nets et assez intenses pour prendre le pas sur les autres signes de généralisation viscérale. Les symptômes cardiaques dominent la scène : oppression, dyspnée, palpitations, crises cardiaques à type angineux (Deguy), œdème pulmonaire, œdème des jambes, urines rares. Le malade ressemble alors à un cardiaque en période asystolique et c'est de son cœur qu'il meurt (Mollard, Simon, Deguy).

C. *Artères et veines*. — Les métastases dans les gros vaisseaux : aorte, veines caves, sont exceptionnelles. On peut cependant observer dans l'aorte, parfois même jusque dans sa portion descendante, ou dans l'artère pulmonaire, de petits nodules mélaniques qui tapissent les parois, infiltrent la tunique musculaire, l'adventice (Rindfleisch et Harris, Haushalter, Drivon, Carry) Jaboulay).

Dans les veines, ces lésions sont plus rares encore, décrites cependant par Angelot, Panné, Haushalter. Dans le cas de Panné, l'embouchure des veines pulmonaires avait une coloration noire, qui s'étendait à leur intérieur, sans cependant former de tumeur.

Ce qui caractérise ces métastases, c'est qu'elles siègent exclusivement au voisinage du cœur et vont en s'atténuant à mesure qu'elles s'en éloignent, comme s'il s'était fait, partant du cœur, des greffes néoplasiques dans les gros vaisseaux.

VI. -- APPAREIL DIGESTIF

Il faut excepter de cette description les tumeurs mélaniques de la muqueuse buccale et de la région ano-rectale qui sont généralement primitives, et limiter ce chapitre à l'étude des tumeurs de généralisation.

ETUDE ANATOMIQUE.

A. *Bouche, pharynx, œsophage*. — Les métastases y sont exceptionnelles :

On observe parfois une coloration noire diffuse de la muqueuse buccale. Eberth trouve un nodule mélanique secondaire au niveau de l'épiglotte. Baur décrit une tu-

meur mélanique primitive de l'œsophage. L'observation est discutable. Dans les observations de Tennent, Panné, Pol, Rindfleisch et Harris, il existait des nodules mélaniques secondaires soulevant la muqueuse de l'œsophage.

B. *Estomac*. — Il est intéressé dans 10 p. 100 des cas de généralisation.

Le plus souvent ce sont des nodules arrondis faisant une saillie hémisphérique sur le plan de la muqueuse dont l'épithélium est encore sain, tandis qu'elles paraissent séparées de la séreuse péritonéale par une notable épaisseur de parties saines (Panné). A mesure qu'ils grossissent, ils deviennent ombiliqués, font saillie sous la muqueuse et la séreuse en bouton de chemise (Carry). Parfois, ils sont en nombre considérable et la muqueuse de l'estomac semble criblée de grains de plomb (Guilleteau). Dans le cas de Cruveilhier la tumeur était pédiculée et Sieveking signale de même la présence d'un *polype* mélanique de l'estomac. La tumeur que décrit Hérrard était « un vaste champignon à surface sanieuse, à bords éversés, de consistance mollassse, de couleur foncée, rosée en quelques points, blanchâtre au centre. Elle est circulaire de 7 centimètres de diamètre, faisant une saillie de 2 centimètres.

Nous avons nous-même observé et publié, avec M. Francillon, un cas remarquable et unique où l'estomac présentait comme seule lésion un *ulcère mélanique* : « l'estomac était dilaté, contenait en assez grande abondance un liquide noirâtre, ne différant pas sensiblement par la couleur du liquide d'hématémèse. La muqueuse est imprégnée au voisinage du fond d'une coloration gri-

sâtre. En un point de la grande courbure on trouve de suite une large *ulcération mélanique*. Cet ulcère, qui ressemble par sa forme à l'ulcère calleux, est caractérisé par la couleur absolument noire de son contenu. Il a les dimensions d'une pièce de 5 francs ; sa forme est régulièrement arrondie. Autour de lui, les parois de l'estomac ne sont pas indurées ; la face péritonéale est saine, libre d'adhérences. L'ulcère lui-même, débarrassé par lavage de la bouillie noire qui le couvre, présente un fond noirâtre reposant directement sur le péritoine encore sain. Les bords sont surélevés d'environ un demi-centimètre, renversés sur l'ulcère ; dans l'épaisseur du bourrelet saillant qu'ils forment et qui encercle l'ulcère, on reconnaît à leur coloration bleu noir par transparence à travers la muqueuse encore saine, de petits nodules mélaniques. Il semble qu'on puisse, d'après ces caractères, reconstituer l'évolution anatomique de l'ulcère : plusieurs nodules mélaniques voisins auraient conflué en une tumeur bosselée à la périphérie, ombiliquée au centre, et la muqueuse, au niveau de ce centre mal vascularisé aurait été ulcérée secondairement.

L'*examen histologique* confirme ce que l'examen macroscopique faisait prévoir : la muqueuse est saine ; la sous-muqueuse respectée. Le nodule, bien limité, est séparé de la sous-muqueuse par une couche de tissu cellulaire. Il est formé de cellules néoplasiques volumineuses, polygonales, à protoplasma clair, à noyau vésiculeux et bien distinct. Ces cellules sont unies entre elles sous forme d'alvéoles séparés par un stroma assez abondant au niveau duquel sont disséminées les masses mélaniques (fig. III), de sorte que les alvéoles de cellules néoplasiques apparaissent à un faible grossissement circonscrits par le pigment mélanique bien

distinct des cellules néoplasiques; celles-ci, cependant, ne sont pas dépourvues de pigment : quelques-unes ont un aspect fumeux qui est dû, on le constate à un fort grossissement, à un semis de fines granulations mélaniques, alors que ce que l'on voit dans le stroma ce ne sont pas des cellules néoplasiques chargées de pigment, mais des formations à peu près toutes semblables, ovalaires ou fusiformes, limitées par une fine membrane et composées de nombreux grains d'inégale grosseur, de coloration sépia; aucune de ces formations ne renferme de noyau. Par leur uniformité, par leur organisation, leur volume double de celui des cellules néoplasiques, elles se différencient nettement de ces dernières.

c) *Intestin*. — Les lésions de l'intestin sont plus fréquentes que celles de l'estomac dans les généralisations mélaniques (30 p. 100). *Intestin grêle* (27 p. 100), *gros intestin* (3 p. 100).

Nous en ferons l'étude d'après le cas remarquable que nous avons observé et nous signalerons les particularités anatomiques que mentionnent les autres observations.

Il s'agissait dans notre cas de la généralisation d'une tumeur cutanée opérée un an auparavant : A l'ouverture de l'abdomen, on fut frappé de trouver une *péritonite purulente* diffuse, insoupçonnée pendant la vie. Les anses intestinales étaient agglomérées par des nappes purulentes jaunâtres. Un examen des anses fit bientôt découvrir la cause de cette péritonite : dans la région sous-ombilicale, en un point limité, une anse intestinale adhérait à la paroi abdominale antérieure et se détacha facilement mais en se déchirant quand on chercha à la libérer. Cette anse d'intestin formait à ce niveau une tumeur du volume d'une mandarine, dure. Il n'y a pas perforation véritable, avec issue de matières, mais la tu-

meur a une surface ulcérée en ce point, elle est marbrée de taches livides, et l'ulcération est cernée de fausses membranes purulentes, que l'on retrouve au point d'adhérence sur la paroi abdominale. L'intestin est dilaté, les anses agglomérées par le pus. Le grand épiploon est rétracté en une masse mélanique du volume d'une orange et sa rétraction coude le côlon transverse. De nombreux nodules mélaniques sont reconnus au doigt dans l'épaisseur du mésentère, mais la surface séreuse de l'intestin ne présente pas de taches mélaniques.

A l'ouverture de l'intestin, on trouve, dans toute son étendue, mais en plus grande abondance dans la première portion de l'intestin grêle, un certain nombre de *nodules* mélaniques dont le volume varie de celui d'une noisette à celui d'un œuf ; ils siègent en général sur le bord mésentérique où ils font sous la muqueuse une saillie hémisphérique ombiliquée au centre ; quelques-uns soulèvent simplement la muqueuse, d'autres sont ulcérés. L'un d'entre eux, du volume d'un œuf, obture presque complètement la lumière de l'intestin : sa surface est ulcérée, fongueuse. C'est à son niveau que les anses sont unies entre elles et à la paroi et que l'infection s'est généralisée au péritoine. A la coupe, cette tumeur présente une surface violacée, presque noire, marbrée de traînées blanches.

Sur toute la longueur de l'intestin, les lésions se répètent identiques à celles que nous venons de décrire, aussi bien sur le gros intestin que sur l'intestin grêle ; tout le mésentère et le méso-côlon sont bourrés de noyaux mélaniques variant du volume d'une noisette à celui d'une noix. Les descriptions que l'on trouve dans les observa-

tions se rapprochent en général de celle-ci. Il n'y a pas, semble-t-il, une situation anatomique de prédilection : dans un cas de Panné, contrairement à ce que nous avons observé :

Les tumeurs commençaient à la deuxième portion de l'intestin grêle et devenaient confluentes vers le cæcum. Avant d'ouvrir l'intestin, on peut compter les plaques mélaniques. Elles arrivent sous le péritoine sans l'entamer et ne font, de ce côté, aucune saillie. Elles sont d'un beau noir. Elles ont une forme allongée dans le sens de la longueur de l'intestin et sont développées à l'opposé de l'insertion mésentérique ; les plus volumineuses ont jusqu'à 3 centimètres de longueur et 2 centimètres de largeur. Sur un grand nombre de points et principalement au niveau même de ces plaques, on voit des traînées noires sillonner transversalement l'iléon et aller se perdre dans le mésentère au niveau des ganglions noirs très développés que l'on y trouve. En ouvrant l'intestin, on a sous les yeux la face interne de ces dépôts mélaniques. Les uns font une saillie notable, d'autres ne dépassent pas le plan de la muqueuse, tous arrivent jusqu'à sa couche la plus superficielle, sans qu'en aucun point il paraisse qu'il y ait eu ulcération de la tumeur.

Le point le plus intéressant de l'évolution anatomique de ces lésions, c'est la possibilité d'une *invagination intestinale*. Nous en avons trouvé 4 cas (Clemdinung, Trèves, Smoler, Adler (cas de Delore). Dans le cas de Clemdinung, il y avait invagination de la partie terminale du grêle à travers la valvule iléo-cæcale. Les *signes cliniques* qui révèlent ces lésions anatomiques sont très variables. La plupart du temps, la diarrhée, la présence de sang dans les matières, font soupçonner l'existence de métastases dans l'intestin. Dans notre cas, les signes

étaient réduits. Rien ne faisait soupçonner la présence d'un ulcère gastrique. On pensait à une généralisation intestinale parce que la malade avait présenté une diarrhée profuse, suivie de l'expulsion d'un peu de sang rouge. La péritonite était masquée dans un tableau clinique complexe. Parfois, cependant, la métastase intestinale peut être toute la maladie et dans les cas de Trèves, Smoler, Delore, les malades présentaient des accidents aigus d'invagination, qui nécessitèrent une résection intestinale.

Nous résumerons donc l'étude anatomo-clinique de ces métastases dans le tube digestif, en disant qu'elles sont disséminées irrégulièrement qu'elles sont d'abord sous-muqueuses et ont tendance à s'ulcérer dans l'intestin.

Parfois elles peuvent s'accompagner d'accidents graves : invagination et péritonite par perforation. *

VII. — APPAREIL URINAIRE

A. *Les reins*. — Les métastases y sont fréquentes 16/50 (Eiselt), 7/33 (Pemberton). Nous les avons trouvés atteints dans une proportion beaucoup plus grande : 45 p. 100 des cas de généralisation.

ETUDE ANATOMIQUE. — Les deux reins sont en général atteints à des degrés peu différents.

L'*atmosphère adipeuse* du rein est farcie de nombreux nodules mélaniques.

Le *rein* lui-même laisse le plus souvent voir à sa surface de petits nodules du volume d'un pois, d'autres sont plus petits, miliaires, d'autres atteignent le volume d'une

noix. Ils apparaissent sous la capsule qu'ils soulèvent donnant aux reins, lorsqu'ils sont nombreux, une apparence bosselée. A la coupe, on voit que ces nodules superficiels correspondent à des tumeurs logées dans la substance corticale, de forme arrondie ou ovale, de coloration noire plus foncée au centre. Les nodules prédominent dans la substance corticale, cependant à la palpation du rein on perçoit d'autres nodules plus profonds et si on incise à ce niveau on sectionne un nodule mélanique. Telle est la forme habituelle des métastases dans le rein ; elles sont la plupart du temps disséminées, discrètes.

On peut trouver à côté de cette forme que nous considérons comme la plus commune des lésions anatomiques particulières : il peut ne pas exister de nodule, mais le tissu rénal présente une teinte diffuse, grisâtre, fumée, répartie en certains points, avec élection à la base des pyramides (Wickham Legg, Clauzel). Dans un cas nous avons observé, à côté d'autres nodules mélaniques, une formation kystique du volume d'un pois, à contenu grisâtre. Exceptionnellement (Brandl et Pfeiffer) un foyer métastatique ramolli est ulcéré dans le bassin, ce qui expliquerait la présence de grains mélaniques dans l'urine.

Les ganglions du hile sont envahis assez fréquemment et peuvent confluer en une masse bosselée d'un volume parfois considérable, celui d'un poing d'adulte (Peulevé).

Le tissu rénal lui-même, en dehors des tumeurs, semble peu atteint : le rein est de volume normal, la capsule se détache facilement ; l'épaisseur de la substance corticale est normale.

Examen histologique. — Dans un cas de Peulevé, le tissu rénal était farci de granulations noirâtres, de volumes différents. Sur une coupe faite dans la substance corticale, on voit que les cloisons fibreuses du rein, entre lesquelles passent les tubes urinifères étaient colorées en brun noir par le dépôt de pigment. Il n'y en a ni dans l'intérieur des tubes urinifères, ni dans les glomérules, de sorte qu'à un faible grossissement ces éléments : tubuli et glomérule, ont leur transparence normale, tandis que les cloisons fibreuses qui les entourent et servent de support au système capillaire rénal ont une couleur sépia.

A un fort grossissement, ces cloisons se continuent directement des parties saines aux parties malades et à la périphérie des îlots mélaniques. Elles se remplissent de granulations pigmentaires déposées autour des éléments normaux du tissu lamineux et des capsules, puis s'épaississent par la production nouvelle de noyaux ovoïdes volumineux dans leur intérieur. Ces noyaux eux-mêmes se chargent de granulations pigmentaires et, dans les parties les plus noires, on observe de gros corps ovoïdes arrondis, entièrement noirs. Il ne s'agit ici que d'un dépôt de pigment avec hypergénèse des noyaux et des cellules dans les cloisons du rein, mais pas de néoproduction. Le dépôt se fait uniquement autour des vaisseaux capillaires du tissu rénal.

Rindfleisch et Harris décrivent une très belle observation de mélanose généralisée. Les reins contiennent dans la substance corticale des taches mélaniques volumineuses. Ils donnent un examen histologique de la lésion : 1° dans les vaisseaux ; 2° dans les canalicules urinifiées.

1° *Dans les vaisseaux.* — L'obturation des vaisseaux est faite par embolie, comme s'ils avaient été injectés, ceci principalement dans la substance corticale. Il n'y a pas de masse de pigment dans la cavité qui sépare le glomérule de sa capsule, comme dans le foie les nodules secondaires sont pro-

duits par l'amas de cellules dans les capillaires dilatés. Les éléments du rein n'ont pas pris part à la formation.

2° *Dans les canalicules urinifères.* — Il y a une coloration diffuse, brun pâle, des épithéliums, presque dans tous les canaux du labyrinthe. Ces épithéliums montrent un noyau faiblement coloré. Ceci ne provient pas seulement d'une répartition inégale de la matière colorante, car cette matière colorante est constante et on voit dans les rayons médullaires qu'une certaine quantité de canalicules larges montre la même chose, tandis que d'autres à côté montrent une coloration normale du noyau. Le plus souvent, le pigment se trouve seul dans l'épithélium. Les plus gros grains sont en forme de boule et ressemblent aux noyaux des épithéliums; les plus petits sont anguleux; ils sont disposés dans les cellules irrégulièrement; ils ne sont pas régulièrement disposés dans le protoplasma et il est impossible de savoir s'ils se trouvent dans les cellules épithéliales elles-mêmes ou dans d'autres cellules incluses dans les cellules de l'épithélium. Un examen très précis montre que ce sont les cellules épithéliales elles-mêmes. On l'a vu aux endroits où les limites des cellules sont très distinctes. Nulle part on ne peut reconnaître que le grain de pigment se trouve hors de la cellule épithéliale. Ceci prouve que le pigment a été absorbé directement par l'épithélium des canalicules urinifères, quoique, dans la lumière des capillaires il ne se trouve jamais libre, mais dans des cellules qui ont ensuite donné le pigment qu'elles contenaient à l'épithélium des canalicules. En outre, on trouve aussi le pigment dans la lumière des canalicules sous une forme ronde semblable à des cellules plus ou moins grandes, bosselées de grains de pigment petits. Je n'admets pas que ce soient des cellules de la tumeur qui ont pénétré, parce qu'on ne peut pas trouver de cellules de la tumeur dans l'épithélium des canalicules, ni dans la cavité des glomérules. On trouve dans la lumière des masses granuleuses et des cylindres pâles, hyalins, plus ou moins colorés en brun.

Ces modifications rappellent les affections des épithéliums du rein provoquées artificiellement par les poisons. Dans le cas particulier, c'est sans doute le poison du pigment du mélanosarcome et peut-être le rein réagit-il comme pour éliminer ce poison.

Nous avons pu examiner trois préparations personnelles de généralisation mélanique aux reins, provenant de malades différents :

Dans l'une, la métastase était blanche. Au milieu d'un parenchyme rénal qui paraît sain on trouve un nodule arrondi, bien limité à la périphérie par le tissu rénal qu'il refoule, aplatissant les tubes urinifères, de façon à se créer une sorte de membrane enveloppante. Les cellules qui le constituent sont volumineuses, polyédriques, à noyau bien serti, vésiculeux, entouré d'une fine pédicule protoplasmique, comme les cellules du type ectodermique. Nulle part on ne trouve de pigment, et si l'on n'avait pas la confirmation histologique de la nature mélanique du néoplasme cutané primitif, on pourrait croire à la généralisation d'un cancer ordinaire.

Dans une autre, l'aspect est le même : en plein tissu rénal il y a un nodule bien limité ; tout autour le tissu rénal à son aspect normal et brusquement, sans transition, on passe du nodule au parenchyme. Dans le néoplasme lui-même, on reconnaît quelques tubes urinifères tapissés par leur épithélium très régulier et dans l'intervalle de ces tubes se sont accumulées les cellules mélaniques qui les compriment. En d'autres points, la mélanose est tellement intense qu'on ne voit plus qu'un amas noirâtre et l'on ne reconnaît plus les cellules.

Sur la troisième préparation, enfin, on trouve de même en tissu rénal sain un nodule néoplasique identique ; mais ce qui est spécial c'est que l'on trouve en un point où le parenchyme a gardé son aspect normal les tubes urinifères (fig. IX)

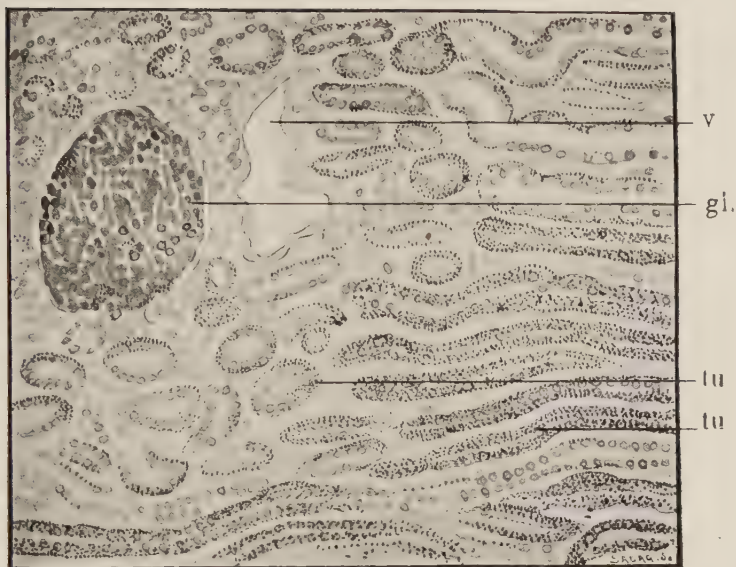


FIG. IX

Généralisation mélanique (rein).

gl, Glomérule. — *v*, Vaisseau. — *tu*, Tubes urinifères remplis de grains mélaniques.

remplis de petits grains mélaniques. Ceux-ci sont répandus en très grand nombre dans l'épithélium, principalement au voisinage de la base et communiquent au tube urinaire une coloration générale fumée. Il y a aussi quelques grains disséminés dans un glomérule.

SIGNES CLINIQUES. — Ils n'attirent généralement pas l'attention et le plus souvent la mélanose des reins est une découverte d'autopsie. Cependant les troubles urinaires sont quelquefois assez marqués pour que l'on puisse songer à une lésion rénale.

Les urines sont en général moins abondantes et c'est là un caractère important. Elles tombent à 900, 800 gr. par jour. Dans un de nos cas personnels, on avait pu penser à une généralisation rénale. Notre malade n'avait pas uriné depuis deux jours au moment de la mort, et le cathétérisme post-mortem que l'on fit ne ramena qu'une quantité insignifiante d'urine, environ 100 grammes.

Les caractères chimiques de l'urine sont signalés et interprétés dans un chapitre spécial. Nous les résumons ici, en faisant remarquer seulement que la coloration noire de l'urine n'est pas un signe de métastase rénale : les urines sont rares, foncées, deviennent plus foncées à l'air, parfois noirâtres ; rarement elles contiennent de l'albumine ou du sucre ; elles possèdent un certain nombre de réactions qui se résument dans l'apparition d'une coloration noire sous l'influence d'oxydants (acide azotique, perchlorure de fer). Dans des cas exceptionnels on a pu trouver dans l'urine des granulations mélaniques traduisant l'existence d'un nodule métastatique du rein ouvert dans le bassin. L'hématurie n'est pas signalée comme symptôme de généralisation rénale.

B. *Vessie*. — Les métastases dans la *vessie* sont exceptionnelles (3 p. 100). Nous n'avons pu réunir que 15 cas de : France, Hillemand, Bouisson et Hallé, Clado, Burns, Bryant (2 cas), Hebb, Boulay, Carry, Balfour Marshall, Rindfleisch, Peulevé, Kuntz, Calvert, Katsurada.

Elles sont généralement représentées par la présence de nodules saillants sur la muqueuse vésicale, se manifestant parfois cliniquement par la présence d'hématuries.

VIII. — CAPSULES SURRÉNALES

Depuis le travail d'Addison en 1855, qui établit le rapport entre la maladie bronzée et les lésions des capsules surrénales, l'anatomie normale et pathologique des capsules surrénales fut l'objet d'un grand nombre de recherches.

On admet en général qu'il existe du pigment dans la zone corticale, et particulièrement dans la zone réticulée où il apparaît et augmente avec l'âge, indiquant la sénescence de la capsule surrénale.

Pour cette raison, la possibilité de l'apparition de tumeurs mélaniques ayant leur siège primitif dans cet organe, entrevue par Virchow a été soutenue par d'autres auteurs, et quelques-uns décrivent des tumeurs mélaniques primitives des capsules surrénales (Demarquay, Thomson, Reimann (enfant de 3 mois), Orth, Reinhard, Davidsohn, Schweikert. Aucune de ces observations n'est concluante. La lésion des capsules surrénales est constatée en même temps que d'autres métastases et dans aucun des cas un examen méthodique de l'œil et des téguments

n'a été fait autorisant à chercher ailleurs le siège primitif. Aussi, considérons-nous les tumeurs mélaniques surrénales comme toujours secondaires.

Dans la mélanose généralisée on trouve les capsules surrénales atteintes dans 18 p. 100 des cas. Cette localisation est donc loin d'être rare. Elle est beaucoup plus fréquente que ne l'indiquaient les statistiques de Pemberton (1/33 et de Eiselt (3/50).

Nous avons pu réunir en tout 35 cas dans une statistique qui ne comprend pas l'étude des généralisations des tumeurs de l'œil.

ETUDE ANATOMIQUE. — Les lésions ne déforment pas considérablement l'organe. La capsule surrénale est en général augmentée de volume, atteignant parfois celui d'un œuf de poule (Panné), d'une mandarine (Béchaux).

Dans le cas de Reimann cependant la capsule surrénale gauche n'était plus qu'une masse grise informe.

Sa consistance est variable, parfois dure, d'autres fois ramollie, laissant percevoir à la palpation quelques nodules plus consistants. La tumeur se voit bien à la coupe. Dans le cas de Reimann elle était implantée en coin dans la capsule, avait une coloration jaune au centre, rouge grisâtre à la périphérie. Dans celui de Panné elle remplaçait complètement la capsule ; en un point de la périphérie seulement on pouvait reconnaître encore une couche jaunâtre à reflet brillant, qui représente la substance normale. Le tissu pathologique se greffe immédiatement et sans ligne de séparation sur ce tissu normal.

Nous avons eu deux fois l'occasion d'examiner les capsules surrénales à l'autopsie de malades atteints de méla-

nose généralisée, à point de départ cutané. Dans l'un des cas les capsules paraissaient macroscopiquement saines. Dans l'autre cas, les deux capsules présentaient des lésions symétriques et identiques : à la coupe, on trouvait de chaque côté un nodule noir du volume d'un pois, plus consistant que le tissu surrénal lui-même, ramolli au centre d'un côté. Ce nodule paraissait unique à première vue, mais sur les coupes de tissu durci on pouvait voir, irrégulièrement disposés dans la zone corticale, de petites nodules miliaires, les uns noirs, les autres blancs, striés de noir, d'autres enfin complètement blancs.

L'examen histologique nous a montré :

Le tissu surrénal semble absolument normal. En un point très limité, on trouve un petit nodule arrondi, noir, néoplasique, très bien circonscrit au milieu du tissu sain, qu'il refoule et qu'il tasse un peu, ce qui semble lui former une membrane d'enveloppe. Les cellules qui le constituent sont bourrées de fines granulations noires en telle abondance qu'il est très difficile de reconnaître la structure propre des cellules qui paraissent cependant polyédriques, à noyau vésiculeux et net, à protoplasma réduit à une mince pellicule, rappelant un peu le type ectodermique.

SIGNES CLINIQUES. — En général, la présence de métastases dans les capsules surrénales n'ajoute rien au tableau clinique, alors occupé par des signes plus importants de généralisation hépatique (Panné) ou cérébrale (Schweikert, Nyström). Cependant, dans quelques observations on insiste sur l'*asthénie* (Carry, Rundle).

Il ne semble pas y avoir de relation entre la présence de métastases surrénales et la coloration diffuse noire de

la peau que l'on constate dans certaines généralisations mélaniques. Nyström signale, dans un cas de tumeur surrénale, la présence de taches noires sur la peau du visage et de la poitrine. Reimann signalé chez un enfant mort à 8 mois de mélanose généralisée, dont il attribue aux capsules surrénales le point de départ (bien qu'il fut porteur depuis l'âge de 3 mois d'une petite tumeur mélanique cutanée au bas-ventre) que « toute la peau du corps est couverte d'un piqueté jaune noir ». Il s'agit là d'une teinte addissonnienne vraie, différente de la coloration franchement noire que l'on trouve parfois. A l'exception des cas que nous venons de citer, dans aucune des généralisations où cette coloration fut signalée, l'autopsie ne révéla de lésion des capsules surrénales.

D'après les observations que nous avons lues, et d'après les métastases que nous avons observées dans les capsule surrénales, *le siège primitif de tumeurs mélaniques au niveau de ces organes nous semble peu probable* et nous croyons qu'il *n'existe aucune relation entre l'existence de lésions surrénales et la formation du pigment mélanique.*

IX. — ORGANES GÉNITAUX

A. ORGANES GÉNITAUX DE L'HOMME

Ils sont envahis de façon exceptionnelle dans la généralisation des tumeurs mélaniques.

Le *testicule* présente parfois des nodules mélaniques, localisés en pleine glande, d'autres fois au niveau de l'épididyme (Cruveilhier, Kuntz, Heinrich, Pol, Calvert, Mattisen, Ferber).

La prostate était envahie dans les observations de Queyrat, Kuntz.

B. ORGANES GÉNITAUX DE LA FEMME

L'*utérus* est parfois le siège de sarcomes mélaniques, cliniquement primitifs (Nigel Stark). Le plus souvent, c'est par des nodules de généralisation qu'il est envahi (Klob, Johnston, Williams, Taylor, Kobaer, Kurz, Rombeau, Frankel, Rindfleisch et Harris, Peulevé, Landrieux, Kole, Jarry, Sternberg). Il convient d'éliminer les cas où le nodule n'est pas en plein muscle utérin, mais à la surface de l'utérus et où il est fréquemment péritonéal.

Les *ovaires* sont envahis un peu plus souvent (12 p. 100)

Certains auteurs : Amann, Andrews, Bab, Winternitz, Basso décrivent des tumeurs mélaniques primitives de l'ovaire et font valoir, pour expliquer la possibilité de cette localisation primitive que l'on peut trouver, dans les kystes dermoïdes de l'ovaire des éléments cutanés, du pigment des cheveux, du pigment choroïdien. A l'analyse de ces observations cependant, notamment dans les cas de Bab, de Winternitz, on acquiert la conviction qu'il s'agit non pas de tumeurs primitives, mais de nodules secondaires à des tumeurs de la peau, coïncidant avec d'autres métastases. Dans d'autres descriptions il s'agit évidemment non de tumeurs mélaniques, mais de kystes de l'ovaire tordus à contenu hémorragique.

Les tumeurs mélaniques de l'ovaire revêtent une forme anatomique généralement identique : elles sont kystiques ou mieux polykystiques, de volume variable, parfois considérable, atteignant les dimensions d'une tête de fœtus (Bab), d'une tête d'enfant (Gangolphe). Leur con-

tenu est un liquide épais, noirâtre ; en certains points il y a des masses solides, cancéreuses, dont la coupe apparaîtrait marbrée de noir.

Les signes cliniques auxquels peuvent donner lieu ces tumeurs sont rarement importants. Cependant, ils peuvent prendre le pas sur les autres signes de généralisation, au point que la tumeur ovarienne est parfois seule diagnostiquée et considérée comme primitive.

X. — SYSTÈME NERVEUX

Quelques auteurs, s'autorisant du fait qu'il existe au niveau des centres nerveux et des méninges, du pigment à l'état normal, ont décrit des tumeurs mélaniques primitives des centres nerveux.

Le plus grand nombre des observations que nous avons dépouillées ne sont pas concluantes sur ce point. Seules les observations de Pol, Pick et Minelli mentionnent qu'un examen complet de l'œil et des téguments fut pratiqué et resta négatif.

Nous ne nions pas absolument la possibilité de la localisation primitive à ce niveau, mais nous croyons que le plus grand nombre des tumeurs mélaniques des centres nerveux sont secondaires. D'ailleurs, la forme anatomique ne diffère pas, que les tumeurs aient été considérées comme primitives ou secondaires et pour cette raison nous les confondons dans la même description.

ÉTUDE ANATOMIQUE

A. *Cerveau*. — La généralisation y est assez fréquente : Eiselt, sur 50 cas de généralisation l'avait trouvée 8 fois

(16 p. 100), Pemberton 7 fois, au cours de 33 généralisations (21 p. 100). Nous avons pu en réunir 89 cas, dans la proportion de 35 p. 100 des cas de mélanose généralisée.

Les lésions sont éminemment variables, localisées sans ordre apparent.

À l'ouverture du crâne il n'est pas exceptionnel de trouver la table interne de la voûte érodée au voisinage des tumeurs sous-jacentes et le diploé envahi.

La dure-mère présente parfois à sa face interne de petites tumeurs adhérentes, saillantes, variant du volume d'un grain de mil à celui d'un grain de blé, disséminées sans ordre avec une certaine prédilection pour la base.

Les *méninges molles* sont souvent enflammées, épaissies, adhérentes à la substance cérébrale qu'on déchire en les séparant ; elles sont pointillées de noir ou couvertes de taches brun foncé dans les couches profondes ; d'autres fois elles ont par places une coloration grise, d'apparence fumée, suivant la direction des vaisseaux.

La *substance cérébrale* est envahie de façon très irrégulière : le cerveau est parfois criblé de nodules mélaniques, d'autres fois, il faut une recherche méthodique pour découvrir à la coupe un ou plusieurs petits nodules isolés.

La surface extérieure semble parfois saine. D'autres fois, elle présente une coloration diffuse, grise ou brune. Le plus souvent, elle est semée de petits points noirs, qui répondent aux points d'adhérence de la pie-mère. Ils sont friables et se crevent quand on cherche à décoller la pie-mère, se vidant de leur contenu, formé d'une bouillie noirâtre.

Ces nodules sont de petit volume ; le plus souvent ils sont miliaires mais peuvent atteindre le volume d'une tête d'épingle; d'un pois, d'une noisette. Ils siègent dans la substance corticale et s'enfoncent peu en profondeur. Quant à leur distribution elle est irrégulière et ne semble pas obéir en cet endroit à la direction des vaisseaux.

Ainsi, l'aspect extérieur d'un cerveau mélanique est-il très variable. On trouve des zones où le tissu cérébral a sa coloration normale, d'autres points où un fin piqueté noir donne à quelques circonvolutions un aspect diffusément sombre et enfin un semis irrégulier de nodules miliaires noirâtres et quelques tumeurs plus profondes apparaissant noires quand elles sont superficielles, ou transparaissant en gris bleuté sous une mince couche de substance cérébrale.

Des tumeurs plus profondément situées peuvent modifier la forme extérieure des circonvolutions ordinairement conservée. Les circonvolutions sont alors dilatées en un point étalées, sur la tumeur. Lorsqu'on incise en ce point, on met à nu une tumeur *sous-corticale*, dont la surface de coupe est arrondie ou allongée, de coloration d'un gris violacé. La substance grise refoulée et dilatée lui forme une membrane d'enveloppe d'où on peut l'énucléer facilement, en même temps qu'elle apparaît couverte de fins vaisseaux. Elles semblent avoir un pédicule vasculaire adhérent aux méninges et s'enfonçant dans l'encéphale (Pilliet).

Ces tumeurs sont de consistance friable, ramollie, parfois même elles sont franchement kystiques et renferment un liquide noir sirupeux (Minelli et cas personnel) ou même citrin.

D'autres tumeurs se logent dans les sillons qui séparent les circonvolutions. D'autres sont plus profondément situées et se rencontrent au hasard de la coupe en pleine substance blanche. Leur situation semble irrégulière, capricieuse. Dans certains cas cependant (Pol) elles affectent une disposition symétrique et se disposent, suivant la direction des sillons ou des gyrus. Leur volume varie du volume d'un pois à celui d'une noix. Leur coloration n'est pas uniformément noire. Les plus volumineuses sont parvenues d'un réseau plus clair. Leur consistance est variable, dure ou molle. Autour d'elles, la substance blanche, au lieu de former une coque, est souvent ramollie. La tumeur plus dure forme grelot dans ce foyer.

Les *ventricules* sont assez souvent refoulés et déformés par la pression de tumeurs voisines. D'autres fois, ils sont envahis. Ils contiennent un peu de liquide noir, ou bien une tumeur s'est développée à leur intérieur, ressemblant à un caillot sanguin.

Les plexus choroïdes ont pris quelque part une coloration noire diffuse.

La *glande pituitaire* (Laennec, Ogle) peut être le siège métastases.

ETUDE HISTOLOGIQUE. — Une petite tumeur, du volume d'un pois, logé en pleine substance blanche, fut prélevé pour l'examen.

Le nodule apparaît bien circonscrit, comme inclus dans la substance blanche normale qu'il refoule, mais dont il n'est séparé par aucune membrane. Il est formé d'un amas de cellules pressées les unes contre les autres, séparées par une fine trame conjonctive, riche en capillaires que la coupe intéresse dans tous les sens. Les cellules sont polygonales, ont un noyau vésiculeux très net, enveloppé d'une mince cou-

che protoplasmique. Quelques-unes ont une teinte bistre, due à l'augmentation autour du noyau de grains mélaniques. On trouve aussi, disséminées dans le nodule, mais plus abondantes au voisinage des vaisseaux, des masses arrondies ou ovalaires analogues à celles que l'on rencontre dans toutes les métastases (fig. III) formées de grains mélaniques.

A distance du nodule, en pleine substance blanche on voit dans une lumière vasculaire coupée en long quelques masses mélaniques identiques arrondies, sans noyau, bourrées de grains pigmentés.

B. Les lésions du *cervelet* sont plus rares (5 p. 100) ; elles ne diffèrent pas sensiblement de celles que l'on trouve dans le cerveau : la surface des hémisphères est couverte de quelques rares nodules indépendants des méninges. A la coupe, on trouve disséminés en pleine substance blanche quelques petits nodules isolés.

C. Dans une de nos observations personnelles nous avons trouvé dans le *bulbe* un nodule du volume d'un pois, logé immédiatement sous le plancher du 4^e ventricule.

D. La généralisation à la *moelle* est rare. Nous en avons réuni 10 cas, dans la proportion de 2 p. 100 des cas de mélanose généralisée. Il faut tenir compte cependant de ce fait que la vérification de cet organe est faite plus rarement, parce que des conditions diverses la rendent parfois impossible. On peut y rencontrer de véritables tumeurs : dans l'observation de Virchow « presque toute l'épaisseur de la moelle était pénétrée par un mélanosarcome » ; dans une autre de Pigné on trouva à l'autopsie d'un malade paraplégique depuis plusieurs mois « une tumeur mélanique occupant le centre de la

moelle dorsale inférieure, ayant complètement détruit la moelle à ce niveau ». Le cas de Hirschberg est un des plus intéressants : « de la 11^e dorsale à la 1^{re} lombaire, un renflement bleu noir lisse se continue insensiblement en haut et en bas avec la coloration gris jaune de la substance médullaire voisine ; à son niveau, la consistance est un peu augmentée. La tumeur bleu noir est encore couverte d'une demi-douzaine de nodules du volume d'un pois, qui siègent dans l'espace sous-arachnoïdien et soulèvent l'arachnoïde dans l'espace sous-dure-mérien. La surface est lisse, en partie bosselée de points noirs. A la coupe, la tumeur est par places brun noir, ailleurs d'un noir de charbon. La moelle est envahie dans toute son épaisseur par la tumeur ; on ne reconnaît plus que dans la partie droite une faible partie de la moelle encore reconnaissable. Les méninges molles à ce niveau sont un peu épaissies, grisâtres.

Dans le cas de Roque et Gailleton, toute la moelle lombaire était transformée en substance noire en pleine dégénérescence.

Au niveau du renflement lombaire de la moelle et de la queue de cheval, les tumeurs sont plus petites, accumulées entre les racines nerveuses (Thorel), parfois suspendues par un pédicule à une racine (Dobbertin), d'autres fois, au lieu d'une tumeur, on trouve seulement une coloration diffuse de la moelle. Dans le cas de Pol, « la face dorsale de la moelle est régulièrement colorée en noir foncé. La pigmentation est plus distincte qu'à la face antérieure et se propage le long des nerfs. Les nerfs de la queue de cheval ont leur gaine colorée en noir ».

E. Le *système nerveux périphérique* n'est pas épargné dans la généralisation. L'envahissement local du nerf optique, servant de voie à la propagation intracranienne d'une tumeur mélanique de l'orbite est fréquent. L'existence de métastases dans les nerfs crâniens, dans les cas où il existe une généralisation cérébrale sont plus rares : le nerf optique, les nerfs moteur oculaire commun, trijumeau, facial, auditif, pneumogastrique, sont les plus fréquemment intéressés. Dans 3 cas le ganglion de Gasser était envahi par la mélanose. Drivon donne une description intéressante de ces lésions :

Les deux nerfs de la III^e paire, à 3 millimètres environ de leur origine apparente, se renflent brusquement, le droit surtout ; leur volume devient au moins triple ou quadruple, dans une étendue de 3 à 4 millimètres, puis redevient normal. En sectionnant ces renflements, on voit qu'une tumeur s'est développée au milieu de chacun d'eux, en écartant ou détruisant les tubes nerveux ; les plus extérieurs semblent peu affectés, ils passent sur la tumeur sans perdre leur coloration normale, les plus internes sont évidemment infiltrés.

Dans le *trijumeau*, une tumeur du volume et de la couleur d'un grain de cassis occupe l'origine apparente du trijumeau gauche, recouverte seulement par la partie la plus superficielle des fibres transversales moyennes et supérieures du pont de Varole. On reconnaît sa présence à une teinte grise assez marquée : le trijumeau se trouve en quelque sorte sectionné à son origine.

Les deux trous auditifs étaient remplis de matière mélanique dans laquelle on ne pouvait suivre le facial et l'auditif.

Les métastases à distance sont tout à fait exceptionnelles. Elles ont été signalées cependant dans la gaine

du nerf sciatique (Haushalter, Landrieux), dans le phrénique (Schilling).

SIGNES CLINIQUES. — Ils manquent souvent : dans les 2 cas où nous avons observé cette généralisation, les signes de métastases cérébrales furent recherchés systématiquement : dans l'un des cas, on ne trouvait qu'un peu d'exagération des réflexes rotuliens (la moelle ne fut pas examinée), dans l'autre, la malade présentait depuis quelques jours des signes de torpeur intellectuelle. Dans les 2 cas de nombreux nodules furent trouvés disséminés dans la substance blanche du cerveau et du cervelet.

D'autres fois, il existe quelques signes : céphalée, vertiges, somnolence, masqués par des signes plus importants d'autres généralisations viscérales.

Cependant, dans quelques cas, ce sont les signes de généralisation cérébrale qui primaient tous les autres, au point d'attirer seuls l'attention et de faire méconnaître la tumeur primitive ; c'est pour cette raison que de nombreuses tumeurs des centres nerveux ont été décrites comme primitives. Ces symptômes ne sont pas spéciaux aux tumeurs mélaniques : ce sont ceux de toute généralisation cérébrale : hémiplégie (Drivon, Ozenne, Second Ferréol, Landrieux, Roque et Gailleton, Pol) avec aphasie (Drivon, Ozenne, Polaillon, Landrieux, Pol) ; d'autres signes sont plus constants : céphalée, somnolence, délire, convulsions, vertiges, œdème de la papille.

La plupart des cas de tumeurs de la moelle se manifestaient par de la paraplégie flasque, avec abolition des réflexes, disparition de la sensibilité, incontinence d'urine (Pigné, Hirschberg, Pick).

On pouvait soupçonner, dans l'observation de Drivon, citée plus haut, où les nerfs facial, moteur oculaire commun, trijumeau, auditif, pneumogastrique étaient intéressés, l'existence de ces métastases : le malade présentait une diplégie faciale, puis bientôt d'autres signes apparurent : chute de la paupière supérieure droite avec strabisme externe ; insensibilité de la conjonctive et de la cornée, qui favorisa l'apparition d'une kératite purulente ; surdité.

Une phase de perte des forces, de somnolence précède en général le coma terminal dans lequel survient la mort.

XI. — LA RATE

L'envasissement de la rate dans la généralisation mélanique est fréquent (25 p. 100 des cas).

Les lésions anatomiques seules présentent quelque intérêt. Nous ne connaissons aucun cas en effet où le volume de la rate ait pu être apprécié cliniquement et où les symptômes fonctionnels aient attiré l'attention du côté de cet organe.

La rate est en général augmentée de volume, bosselée de nodosités noires qui répondent à la coupe des nodules arrondis dont le volume varie de celui d'un pois à celui d'une noix.

Dans les 2 cas de mélanose généralisée que nous avons observés, la rate était indemne, de sorte que nous ne possédons aucune préparation histologique qui nous permette de décrire les lésions.

XII. — CORPS TYROÏDE.

Il est envahi rarement, dans 10 p. 100 des cas de généralisation. Nous en avons réuni 19 cas, dont un décrit comme primitif par Frankel, est évidemment secondaire.

Dans un cas de Panné, le corps thyroïde était augmenté de volume. « Le lobe droit, du volume d'un œuf de poule, est converti presque tout entier en tissu mélanique. A peine voit-on sur la coupe quelques lobules respectés, de coloration blanc grisâtre. Le lobe gauche n'est dégénéré que partiellement. Il présente 5 ou 6 noyaux noirs du volume d'un pois. Le reste de la substance a une coloration rosée. L'isthme est complètement noir. Il en est de même de la pyramide de Lalouette. En arrière, il y a quelques ganglions noirs. »

Dans un cas personnel, le malade présentait dans les derniers jours de la vie une hypertrophie massive du corps thyroïde, qui était de consistance molle et transparaissait sous la peau avec une teinte violacée. On s'attendait à trouver le corps thyroïde envahi. En effet, à l'autopsie, la glande, un peu diffluite, d'un gris rosé, était bourrée de nodules de dimensions variables, noirs à la coupe.

A l'examen histologique, le tissu pancréatique apparaissait peu modifié. Il est adénomateux et scléreux, à stroma plus abondant qu'à l'état normal. Il y a des lumières irrégulières, les unes très larges, les autres très petites, contenant de la substance colloïde normale, mais nulle part il n'y a de nappe cellulaire continue et sans orientation comme dans le néoplasme.

La capsule est épaissie ; à son intérieur on trouve des amas mélaniques. A l'endroit où s'accumule le noyau mélanique, en plein tissu thyroïdien, on voit une grande cavité bourrée de cellules néoplasiques, en plein tissu fibreux dense qui forme comme une paroi au nodule néoplasique. Ailleurs, dans le corps thyroïde, on ne trouve pas de pigment mélanique dans les lobules thyroïdiens mêmes, mais on en rencontre autour des vaisseaux dans les cloisons interlobulaires.

L'étude anatomique de ces métastases est seule intéressante ; les signes cliniques sont à peu près nuls, réduits (dans notre cas où le diagnostic avait été fait de métastase thyroïdienne) à l'hypertrophie en masse de la glande.

XIII. — GLANDES MAMMAIRES.

De façon relativement peu rare, les glandes mammaires sont le siège de tumeurs mélaniques. Nous avons pu en réunir 30 cas.

Quelques auteurs ont décrit des tumeurs mélaniques *primitives* du sein. Elles existent sans doute, mais il faut éliminer de ce cadre les tumeurs dont le point de départ est cutané, au niveau de la région mammaire, avec envahissement secondaire de la glande (obs. de Tédénat, in thèse de Calmels). Il est cependant difficile en général de discuter si le siège est primitivement cutané, car cliniquement, quand il existe une tumeur ulcérée de la région mammaire, il est impossible d'en déterminer à coup sûr le point de départ et l'examen histologique lui-même ne peut trancher la question.

Aussi, réunissons-nous dans une même description les tumeurs mélaniques primitives et secondaires.

Les métastases dans le sein se rencontrent dans 8 p. 100 des cas de généralisation. Une seule glande peut être envahie, souvent les deux sont intéressées.

Dans un cas, nous avons observé cette généralisation. (Nous n'avons malheureusement pas pu prélever de la glande pour l'examen histologique.) La peau, au niveau du sein, était couverte, comme les téguments de tout le corps, de quelques nodules superficiels, inclus dans le derme, mais elle était encore mobile sur la glande. Celle-ci était bosselée de nodules du volume d'un pois à celui d'une noisette. Il n'y avait pas de rétraction du mamelon, ni écoulement. L'ensemble de la glande adhérait au pectoral.

A la coupe de la glande on voit en général des îlots glandulaires colorés en noir, nettement limités par des travées également colorées, en général moins foncées. Cornil et Trarbot décrivent et figurent un cas de Chantreuil, dont l'examen histologique fait par Ranvier montrait « la matière mélanique déposée, non dans le tissu conjonctif, mais dans les culs-de-sac et les acini.

« Le dépôt mélanique s'est fait dans le protoplasma des cellules épithéliales, autour du noyau. »

XIV. — GLANDES SALIVAIRES

Les glandes salivaires peuvent être le siège de tumeurs mélaniques. Rodriguez en rapporte 5 observations. Schiller en apporte un cas. Mais il est difficile d'apprécier si la glande est bien le siège primitif. Souvent un gan-

gion parotidien symptomatique d'une tumeur de la joue parfois minime peut prendre des dimensions considérables, envahir la glande ou prendre sa place au point de simuler une tumeur de la parotide. Il en est de même des tumeurs de la glande sous-maxillaire (Muscatello).

Rodriguez fait une étude anatomique des sarcomes mélaniques de la *parotide* :

« Ils peuvent être encapsulés, mais même dans ce cas la coque qui les entoure contracte avec le tissu parotidien des adhérences intimes. »

La tumeur envahit généralement toute la glande, les muscles et les os voisins, elle est susceptible de se propager au crâne par les trous stylomastoidien et déchiré postérieur.

Cliniquement, la tumeur a le volume d'un œuf, d'une pomme, d'un poing : sa forme est ovale, bosselée. Elle adhère à la peau, qui présente à son niveau de petites taches noires. Sur les plans profonds elle est mobile, parfois elle adhère. Les douleurs sont rares ; cependant, elles peuvent être très violentes.

La paralysie faciale existe dans les $\frac{2}{5}$ des cas.

XV. — SYSTÈME OSSEUX.

Le squelette n'est pas épargné dans la généralisation des tumeurs mélaniques. A l'étude de 174 cas de généralisation, l'envahissement des os était signalé dans 57 cas (34 p. 100).

Les os qui sont le plus fréquemment le siège de tumeurs mélaniques secondaires sont :

La colonne vertébrale, 26.

Les côtes, 24.

Le crâne, 21.

Le sternum, 16.

La clavicule, 7.

Les os longs, 15 (fémur, 9; humérus, 2; radius, 1; cubitus, 1; tibia, 1; péroné, 1).

Le bassin, 2.

Le maxillaire, 2.

Le calcanéum, 2.

L'omoplate, 1.

Nous donnons cette statistique, bien qu'elle ne possède pas une valeur absolue : les os qui sont signalés ne sont pas ceux peut-être qui sont atteints le plus fréquemment, mais ce sont ceux qui sont examinés le plus souvent.

D'ailleurs, nous n'avons envisagé ici que les tumeurs métastatiques. Il n'est pas rare de constater, au voisinage d'une tumeur cutanée, l'envahissement de l'os sous-jacent, d'abord érodé, puis perforé et infiltré. Les os atteints le plus fréquemment dans cette évolution locale de la tumeur sont les métatarsiens et métacarpiens, au voisinage des tumeurs des doigts et des orteils ; le calcanéum dans l'extension en profondeur des tumeurs du talon ; les maxillaires, la boîte crânienne, au voisinage des tumeurs cutanées voisines.

D'autres lésions peuvent être constatées au niveau des os : ils ne sont pas envahis par le néoplasme, mais refoulés, effondrés sous la poussée d'une tumeur mélanique dont ils ont quelque temps limité l'extension ; les tumeurs de l'œil, après avoir envahi l'orbite refoulent et effondrent l'ethmoïde ou les parois orbitaires, envahissent les fosses nasales, les sinus de la face, la cavité crânienne, laissant souvent à la surface de l'os un dépôt noir, sans que la structure du tissu osseux soit modifiée.

ETUDE ANATOMIQUE

Les lésions anatomiques présentent des caractères relativement constants suivant la variété de l'os atteint, de sorte que la diversité apparente des lésions peut se ramener à des types plus généraux, lorsqu'on les étudie sur les os courts, les os plats ou les os longs.

A. *Les os courts : vertèbres.* — Toutes les vertèbres peuvent être envahies dans la généralisation des tumeurs mélaniques et s'il est plus fréquent de rencontrer des lésions isolées, limitées aux vertèbres lombaires, il est des cas où la colonne vertébrale est envahie dans son ensemble, au point que pas un corps vertébral n'est respecté.

Tantôt on trouve à la coupe d'un corps vertébral un ou plusieurs nodules, du volume d'un pois, logés dans une coque qu'ils semblent s'être creusée par atrophie du tissu osseux, entourée parfois d'une zone où le tissu osseux est condensé par inflammation chronique (Auger et Worthington) : c'est la *forme nodulaire*.

Tantôt, au contraire, et le plus souvent l'os est imprégné d'un suc noir, sans avoir perdu la solidité de sa charpente. Le tissu spongieux est devenu cependant plus friable, parfois même il est remplacé par une bouillie noirâtre, ressemblant à de la poudre détrempée. Tout le corps vertébral est alors remplacé par une véritable caverne mélanique, entourée d'une coque de tissu osseux condensé. Cette *forme infiltrée* peut se rencontrer seule, mais il est plus fréquent de trouver un certain nombre de vertèbres infiltrées, alors que d'autres ne présentent que quelques nodules circonscrits.

B. *Les os plats. Boîte crânienne. Côtes.* — Ces os sont parfois en même temps envahis en surface et atteints dans leur structure.

A la surface on peut trouver, surtout au voisinage de tumeurs mélaniques des méninges ou de la peau un dépôt noir étalé sous forme de plaques sans profondeur.

Quand le diploé est envahi, on aperçoit à l'examen de l'os par transparence un certain nombre de taches noires arrondies que l'on retrouve à la coupe, interposées dans le diploé sous forme de petits nodules noirs ; souvent même le diploé en est entièrement infiltré et l'os se laisse déprimer à la pression du doigt. Les côtes sont atteintes de façon analogue, s'écrasant à la pression du doigt et laissant suinter à la surface de coupe un liquide noirâtre. D'autres fois, elles sont le siège d'une tumeur plus ou moins volumineuse (mandarine : Béchaux). Une lésion plus curieuse est signalée dans une observation de Béchaux : la côte semblait carbonisée ; quand on l'écrase il ne sort pas de liquide, mais l'os tombe en poussière.

C. *Les os longs.* — A l'examen extérieur d'un os long on ne constate en général qu'un changement de coloration ; la forme est conservée, le périoste est sain ; au-dessous de lui on aperçoit une foule de points où le tissu osseux offre une teinte noirâtre, sous forme de taches circonscrites foncées. En enlevant les lamelles superficielles, on découvre que cette teinte noire tient à la présence de petites tumeurs plus ou moins profondément situées, quelquefois même placées sur les limites du tissu spongieux.

Au voisinage des épiphyses, ces nodules noirs sem-

blent se multiplier : on en aperçoit un certain nombre à travers les cartilages diarthrodiaux.

Dans une autre forme, l'os tout entier est infiltré, rempli d'une bouillie noirâtre « dont on peut vider l'os de part en part sous un mince filet d'eau (Auger et Worthington) ».

On peut observer au niveau de ces os des *fractures spontanées* que l'on a vu se produire à la colonne, au fémur (Handley), à la clavicule (Calmels), aux côtes (Second Ferréol et obs. II).

ETUDE HISTOLOGIQUE. — Nous avons pu, sur une préparation de métastase osseuse, à forme nodulaire, nous rendre compte que le nodule mélanique était situé en plein tissu osseux sain, bien arrondi, bien limité, formé d'une masse de cellules néoplasiques tassées, présentant les mêmes caractères que nous avons décrits dans les autres métastases. La coloration seule différencie ces métastases des nodules de généralisation osseuse du cancer ordinaire.

SIGNES CLINIQUES. — Le plus souvent la généralisation osseuse n'imprime pas à la maladie une symptomatologie spéciale ; on peut rencontrer à l'autopsie des métastases osseuses insoupçonnées.

Cependant, quand la tumeur siège à un os long, l'attention est attirée par quelque symptôme : dans l'observation de Béchaux, l'extrémité inférieure du radius était bosselée, hyperhémisée et était le siège de vives douleurs. La tuméfaction est le signe révélateur lorsque un os superficiel est atteint : côte, clavicule, sternum. D'autres

fois, le premier symptôme est une fracture spontanée (Handley).

La généralisation à la colonne a pu donner des signes analogues à ceux d'un mal de Pott : gibbosité, paraplégie, douleur à la pression. Auger et Worthington décrivent « une caverne mélanique s'était ouverte dans le poumon et avait donné lieu à l'expectoration d'une bouillie noire mêlée de parcelles osseuses ».

XVI — MUSCLES.

Les muscles sont assez rarement envahis par la mélanose (14 p. 100). On trouve cependant à leur niveau des lésions intéressantes.

Ils sont envahis, soit au voisinage d'une tumeur primitive, soit au cours d'une généralisation.

Les muscles atteints le plus fréquemment sont le diaphragme et le psoas, le muscle droit de l'abdomen, le grand pectoral.

Dans un cas où une tumeur mélanique siégeait dans la région scapulaire, les muscles de la fosse sous-épineuse étaient infiltrés par la mélanose, de sorte qu'il fut impossible de faire une ablation large. De tous côtés, des fusées noires formées d'une bouillie mélanique s'infiltraient entre les fibres musculaires qu'elles dissociaient; ailleurs, plus près de la tumeur, les muscles étaient bourselés de nodules noirs de consistance dure. Les fibres musculaires semblaient plutôt dissociées que dégénérées.

Les lésions que crée au niveau des muscles la généralisation diffèrent peu de celles-ci. Dans un cas de

M. le professeur Poncet, le psoas droit présentait un aspect très spécial : « il est comme fasciculé par une série de troncs blanchâtres, parallèles à la direction des fibres. Sur une coupe transversale, on dirait par places la dissociation d'un gros tronc nerveux. Il s'agit manifestement de noyaux néoplasiques continus dans toute la longueur du muscle. » (A. Chalier.)

Dans un cas personnel le psoas était de coloration générale presque noire, de consistance diffluyente. A la coupe, il apparaissait d'un gris noirâtre, sans qu'il fût possible de reconnaître nettement les fibres musculaires. Le grand pectoral était infiltré par places de petits nodules néoplasiques grisâtres, plus foncés au centre.

Les muscles sus et sous-épineux, le grand dentelé, le grand fessier, les muscles de la paroi abdominale renfermaient des nodules dont les bosselures se confondaient avec celles des nodules cutanés et n'en différaient cliniquement que par l'absence de coloration et l'adhérence aux plans profonds.

On admet, en général, que la mélanose infiltre le muscle en dissociant les faisceaux musculaires qui ne sont pas eux-mêmes atteints par le néoplasme.

CHAPITRE II

La cachexie mélanique.

La généralisation mélanique, en dehors des signes spéciaux qui traduisent la présence de métastases viscérales peut-elle se manifester par des signes qui indiquent l'infection de l'organisme ?

Peut-on, par des signes tirés de l'état général, de l'examen du sang, des urines et des crachats, faire un diagnostic précoce de la généralisation, comme le pensaient Nepveu et Clauzel ?

A. État général.

Il est longtemps excellent. En règle générale, la *cachexie* est *tardive* dans les tumeurs mélaniques : l'amaigrissement, l'inappétence, la perte des forces sont des symptômes qui apparaissent à la période terminale de la maladie, et accompagnent surtout les signes de métastase hépatique.

Lorsqu'elle est installée, la cachexie est rapide. Elle ne précède la mort que de quelques semaines. L'élévation de température qui est fréquente à cette période est ordinairement sous la dépendance d'une lésion viscérale hépatique, pulmonaire, péritonéale (obs. III).

B. L'urine.

L'examen de l'urine des malades porteurs de tumeurs mélaniques révèle des caractères intéressants parce qu'ils sont à peu près particuliers à cette affection et possèdent pour cette raison une valeur diagnostique considérable.

La coloration noire des urines de ces malades est un fait connu de longue date, signalé dans une observation de Bartholin.

Avant le travail d'Eiselt, Fawdington (1826), puis Bendz (1835), avaient constaté la coloration noire des urines et de l'expectoration dans des cas de mélanose. Norris (1838) signale la couleur « porter » des urines.

C'est à Eiselt (1861) que revient le mérite d'avoir étudié les caractères de l'urine, ses réactions et mis en évidence sa valeur diagnostique. D'après l'observation de 3 malades, il constate que l'urine, claire à l'émission, se colore en noir à l'air libre en quelques heures. Il indiqua aussi quelques réactions de l'urine en présence d'agents oxydants ; voulant examiner l'urine pour y déceler la présence de pigments biliaires, il fut surpris de voir aux premières gouttes d'acide nitrique l'urine devenir subitement noire. Dans un cas même, une mélanose fut diagnostiquée au seul examen de l'urine et le diagnostic fut confirmé.

Avec l'aide de Lerch, Eiselt précisa diverses réactions. Lerch montra que les substances oxydantes font apparaître cette coloration : il la mit en évidence par addition à l'urine de quelques gouttes d'un mélange de deux parties d'acide chromique avec une partie d'acide sulfurique.

Les remarques d'Eiselt furent confirmées bientôt par d'autres observateurs : Kittle, Mosler, Lereboullet (*Gaz. méd. de Paris*, 1860, n° 13), puis discutées et complétées par de nouvelles recherches.

1° CARACTÈRES DE L'URINE

Quantité. — L'abondance varie avec les phases de la maladie. Il y a dans les derniers mois en général oligurie (800 gr. — 900 gr.).

Couleur. — Elle est variable. En général, elle est claire à l'émission et se fonce peu à peu à l'air. Il y a des cas rares où l'urine est noire à l'émission (Finkler). Chez un de nos malades, à la période de généralisation, l'urine avait à l'émission la couleur du café noir.

Densité. — Drivon compare la densité de l'urine de 3 cas de mélanose : l'une localisée au début, une autre avec commencement de généralisation et une mélanose généralisée. Dans les 3 cas, la densité était analogue : 1020-1021.

Acidité. — Elle est normale. Litten admet qu'il y a toujours fermentation acide, jamais fermentation alcaline.

2° RÉACTIONS DE L'URINE

Eiselt et Lerch avaient signalé la coloration à l'air et isolé la mélanose par action des oxydants : la coloration s'obtient par addition de quelques gouttes d'*acide nitrique*, ou de quelques gouttes d'un mélange de deux parties d'*acide chromique* pour une d'*acide sulfurique*. Par l'*acétate neutre de plomb*, ils obtiennent un précipité blanc qui noircit à l'air.

Les réactions proposées par Eiselt sont confirmées par de nombreux observateurs. Drivon propose de porter l'urine à ébullition ; en ajoutant alors l'acide nitrique, la réaction est instantanée.

Zeller emploie l'eau de brome : quelques gouttes ajoutées à l'urine lui donnent une coloration noire sans précipité ; par addition du réactif le liquide se décolore et il se produit des flocons jaune sale, un précipité amorphe qui se colore ensuite en noir.

Thormählen propose l'emploi du *nitroprussiate de soude*. L'urine se comporte de la manière suivante : par addition d'une solution diluée de nitroprussiate de soude et de potasse caustique elle prend une coloration rouge rose. Si on emploie une solution concentrée, la coloration est rouge foncé. Par addition d'acides organiques (formique, acétique) et inorganique (azotique, sulfurique, chlorhydrique), la coloration est bleu foncé.

On admet, en général, que cette réaction a une grande valeur, cependant, Dreschfeld l'a constatée chez un diabétique (Schmidt Jahrb. Bd XXI) et von Jacksch chez un enfant de 3 ans, atteint de constipation.

Pollak et von Jacksch attribuent une plus grande valeur à la réaction au *perchlorure de fer*. Ce réactif donne avec l'urine une coloration noire intense qui existe à l'examen par transparence. Cette réaction précipite en même temps les phosphates.

Cette réaction qui passe pour la meilleure aurait été constatée par Kobert, dans plusieurs urines qui ne provenaient pas de malades mélaniques.

Helman complète la réaction par le perchlorure de fer : « Il n'y a de vrai mélanogène dans l'urine que là où le

perchlorure de fer a donné un précipité noir de mélanine enveloppant les phosphates, qui se dissout dans le bicarbonate de soude sans les phosphates, et peut être précipité en mélanine pure par les acides minéraux.

D'autres oxydants peuvent être employés ; Béchaux propose l'eau oxygénée à chaud.

3° SPECTROSCOPIE

En faisant agir une solution de perchlorure de fer à 10 p. 100, une partie de la matière colorante est précipitée. Le filtrat brun noir montre au spectre une large bande d'absorption qui croît du rouge sombre à la fin du violet (von Jacksch).

Mörner obtient à la spectroscopie des résultats analogues avec l'urine mélanique et avec la substance des tumeurs.

Hensen et Nölke trouvent une raie d'absorption au delà du violet ; « dans le spectre de l'urine non diluée, avec une couche d'un centimètre d'épaisseur, il y avait à la ligne D une obscurité qui devient rapidement très intense, pour devenir invisible dans le bleu ».

Wadsack ne trouve pas de raie d'absorption dans un cas où il y avait des métastases.

4° EXAMEN MICROSCOPIQUE

Nepveu trouve dans le dépôt d'urines mélaniques examinées au microscope des masses cylindriques, des amas irréguliers de granulations brunâtres. Si on laisse évaporer l'urine à l'air libre sur une plaque de verre, on obtient des amas de granulations grisâtres qui entourent des cristaux couleur hortensia.

Nous avons cherché sur un certain nombre d'urines mélaniques ces granulations (après centrifugation et examen au microscope). Nous ne les avons jamais constatées, même à l'examen d'urines noires à l'émission.

Quelle est la nature de la matière colorante que l'on décèle dans l'urine, et quelle valeur faut-il lui attribuer dans le diagnostic de la mélanose, dans le diagnostic des lésions ? Cette réaction possède-t-elle une valeur pronostique ? Ce sont les questions importantes que soulève ce phénomène intéressant.

PATHOGÉNIE ET VALEUR DIAGNOSTIQUE

Eiselt attribuait à la coloration noire des urines et à leur réaction en présence des oxydants une grande valeur diagnostique. Il signale même un cas où le diagnostic fut fait sur ce seul signe.

Cependant, Bolze, dès 1860, avait signalé les relations de la mélanurie chez ces malades avec l'apparition d'accès fébriles.

Cette observation n'a pas été confirmée depuis.

Pour Virchow, l'apparition de cette coloration ne possède pas une valeur spécifique. Elle est en relation avec l'apparition de métastases dans le foie.

Hoppe-Seyler, Sénator, Clauzel, puis Litten admettent que la coloration noire de l'urine est due à la présence d'*indican* et qu'elle ne fait que traduire un trouble de la cellule hépatique. On la rencontre ailleurs que dans les tumeurs mélaniques. Litten l'a vue dans 2 cas de péritonite, Sénator dans un cas de diabète sucré, Lichtenstern dans 2 cas de cancer non pigmenté de l'estomac avec

généralisation au foie. Zeller et d'autres auteurs font dériver cette matière colorante de la bile, en particulier de l'urobiline. Il y a balancement entre la quantité d'urobiline et celle de mélanine.

Enfin, la coloration noire spontanée de l'urine ou son apparition sous l'influence des oxydants a été constatée dans des maladies très différentes : dans l'empoisonnement par l'hydrogène arsénié (Vogel), dans l'ostéomalacie (Leube), le paludisme (Bérenger Féraud), les affections des séreuses (Heller), dans le mal de Bright (Hassal), dans le choléra (Gubler) ; ou à l'occasion de médications par la rhubarbe, le sené (Neubauer, Vogel), la créosote, le goudron (Hugues), dans l'oochronose (Hansmann, Hecker et Wolf).

D'autres auteurs, au contraire, maintiennent à la coloration noire des urines une grande valeur diagnostique :

Pribram obtient de l'urine un pigment noir analogue à celui que Dressler retira du tissu des tumeurs mélaniques. Il admet que le pigment de l'urine est très proche de la mélanine des tumeurs et probablement identique. La coloration ne provient pas de l'indican.

Ganghofer et Pribram confirment ce fait. Ils n'admettent pas de relation entre la coloration noire de l'urine et les accès fébriles, les modifications de la respiration, les troubles digestifs. Ils admettent comme probable le fait que la modification incolore de la mélanine se fait dans le foie, mais pour eux la mélanurie ne s'observe jamais dans les affections du foie autres que les tumeurs mélaniques. Elle n'aurait pas de rapport non plus avec l'apparition de métastases, car la coloration noire peut

diminuer ou disparaître malgré l'évolution de la maladie. La mélanine est dans l'urine à l'état de mélanogène incolore (par réduction) et se transforme en mélanine par oxydation.

Mörner pense que la matière colorante de l'urine est probablement la même que celle des tumeurs, car les rapports de solubilité dans l'acide acétique sont analogues et les deux ont un spectre d'absorption identique.

Miura trouve la mélanine de l'urine analogue comme composition à l'hypomélanine trouvée par Berdez et Nencki dans les tumeurs mélaniques du cheval. Par injection de tumeurs mélaniques du cheval dans la cavité abdominale d'un lapin, il obtient dans l'urine de l'animal injecté les réactions de ce qu'on appelle *mélanogène* au chromate de plomb et à l'acide azotique. Cette matière colorante est analogue à celle obtenue par Pribram.

Sénator reprend ces expériences en injectant au lapin des tumeurs mélaniques de l'homme. Dans tous les cas, l'urine était acide, sans albumine et contenait de l'indican qu'il attribue à la réaction péritonéale, mais pas de mélanine.

En 1906, Wadsack injecta à des lapins la mélanine recueillie de l'urine par la méthode de Pribram ; il obtint dans certains cas dans l'urine du lapin les réactions de la mélanine (réaction de Thormählen), surtout après avoir provoqué des lésions rénales chez ces animaux.

Kobert (1901), Helman (1902), confirment l'opinion admise généralement que *la mélanine existe dans l'urine à l'état de chromogène incolore : le mélanogène*.

Nous venons de voir que la valeur de cette réaction est très discutée. Nous avons nous-même trouvé les réac-

tions de l'urine considérées comme caractéristiques (acide azotique, perchlorure de fer) chez une malade âgée de 16 ans, atteinte de lymphadénie ganglionnaire avec gros foie et grosse rate, ceci dans tout le cours de la maladie. Nous avons observé le même fait chez un malade atteint de néoplasme de l'estomac avec généralisation au foie.

La mélanurie ne possède donc pas la valeur diagnostique absolue que lui attribuaient Nepveu, Clauzel. Il ne faut pas cependant lui contester toute valeur puisqu'il est des cas où la mélanurie a aidé le diagnostic, mais nous verrons qu'elle est relativement tardive et traduit surtout des métastases viscérales.

Les cas où nous l'avons cherchée sont les suivants :

OBS. XLIII. — *Généralisation cutanée d'un cancer mélanique du sein.* Pas de mélanurie (non suivie).

OBS. XLI. — *Tumeur mélanique de l'orteil. Ganglions inguinaux. Ablation et extirpation des ganglions. Récidive locale. Généralisation hépatique, pulmonaire.* — La mélanurie apparaît seulement six mois après l'opération, en même temps que l'on constate l'augmentation de volume du foie. Elle devient très intense dans le cours du dernier mois, où le foie augmente de volume considérablement et où s'installent des phénomènes pulmonaires.

L'urine possède à l'émission la couleur du café noir. Traces d'albumine. Pigments biliaires mal perçus. L'ébullition éclaircit un peu l'urine ; alors l'addition de quelques gouttes d'acide azotique donne une coloration d'un beau noir d'ébène. Le perchlorure de fer donne la

même coloration plus intense par transparence (peut-être par précipitation de phosphates).

OBS. XLIV. — *Tumeur mélanique de la jambe. Ablation.* — Un examen unique au moment de l'opération ne révèle pas de mélanurie.

OBS. XX. — *Tumeur mélanique du talon. Opération. Récidive ganglionnaire. Deuxième opération. Bien portante dix-huit mois après la première opération.* — Pas de mélanurie à plusieurs examens.

OBS. VIII. — *Tumeur mélanique du talon. Ganglions. Ablation et extirpation des ganglions. Récidive deux mois après.* — Le malade est suivi deux mois : pas de mélanurie.

OBS. XI. — *Tumeur mélanique du dos. Opération. Augmentation du volume du foie, mais bon état général.* — Pas de mélanurie pendant tout le mois qui suit l'opération. Deux mois après, un examen révèle la coloration noire très nette, assez intense avec l'acide azotique et le perchlorure de fer.

OBS. III. — *Tumeur mélanique de la jambe. Opération. Mort un an après de mélanose généralisée (foie excepté).* — Urines recueillies post-mortem très claires, ne se foncent pas à l'air en quarante-huit heures. Pas de réaction appréciable à l'acide azotique ni au perchlorure de fer.

OBS. II. — *Tumeur mélanique de la région ano-rectale. Opération. Mort un mois et demi après de mélanose généralisée.* — Les urines furent examinées tous les deux

jours depuis l'opération. Avant l'opération, un examen des urines traitées par l'acide azotique à froid ne révèle aucune coloration noire. Le lendemain le même essai, après ébullition préalable de l'urine, donne une coloration brun noir de l'urine. Avec le perchlorure de fer à froid, la coloration est grisâtre, elle se fonce par la chaleur.

Les jours suivants, la réaction diminue au point d'être à peine décelable à chaud.

Puis elle reparait et devient plus intense jusqu'à la mort du malade. A ce moment, les urines ont une coloration jaune un peu foncée, qui devient plus brune à l'air.

Un examen un peu détaillé, que nous avons pratiqué avec M. le Dr Sarvonat quinze jours avant la mort, donne les résultats suivants :

L'urine chauffée, additionnée d'acide azotique, prend une teinte brune de plus en plus foncée, augmentant encore par le repos.

Le perchlorure de fer donne une coloration rouge brun.

La potasse, le persulfate d'ammoniaque donnent une coloration moins marquée.

Le bichromate de K. acidifié par l'acide sulfurique ne donne aucune coloration (réaction d'Eiselt). L'eau oxygénée ne donne pas de coloration. L'eau de brome (réactif de Zeller) ne donne rien ni à froid, ni à chaud.

La réaction de Millon (tyrosine) donne une légère coloration fleur de pêcher. L'urine renferme des traces d'indigo.

Les essais tentés par M. Sarvonat pour isoler le chromogène sont restés sans résultat.

Les résultats de ces recherches vont nous permettre d'aborder l'étude critique et la valeur diagnostique et pronostique de la mélanurie.

VALEUR DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE

a) *Est-elle un signe de mélanose ?*

Les exemples nombreux que nous avons cités montrent qu'elle n'existe pas exclusivement dans les tumeurs mélaniques.

Elle manque souvent aussi dans ces tumeurs, puisque à l'examen systématique des urines de 8 malades atteints de tumeurs mélaniques indiscutables, la mélanurie ne fut observée que dans 3 cas.

b) *Indique-t-elle quel est le viscère atteint ?*

Reins. — Lucke ne trouve que 2 fois du pigment dans les urines et comme dans les 2 cas il y avait des métastases dans le rein, il émit l'opinion que la coloration noire des urines n'apparaît que si le rein est intéressé. Eberth confirme cette opinion : dans un cas de métastase rénale il trouve du pigment dans les canalicules; il est probable qu'ils ont été apportés par le glomérule.

En fait, la coloration noire des urines est signalée dans des cas fréquents où des métastases furent trouvées à l'autopsie dans le rein ; mais elle fut signalée aussi dans des cas où le rein n'était pas intéressé. Même les cas rares où les urines sont noires dans la vessie ou à l'émission, ne doivent pas être interprétés en faveur de l'existence d'une lésion rénale ; il est possible qu'il y ait eu dans l'organisme des phénomènes d'oxydation pour provoquer l'apparition de cette coloration.

Personnellement, nous croyons que la coloration noire des urines n'est pas un signe de métastase rénale. Dans un de nos cas où l'urine était claire et ne présentait pas les réactions classiques, il existait dans le rein des métastases nombreuses, et du pigment dans les canalicules urinifères (fig. IX).

Foie. — Virchow, Hoppe Seyler, Sénator, Litten, admettent que la mélanurie indique l'envahissement du foie.

Il est très difficile de discuter ce point, car les métastases hépatiques sont extrêmement fréquentes, mais nous serions tenté d'établir une relation entre la coloration des urines et l'état du foie, parce que dans 3 cas, nous avons vu la coloration noire apparaître au moment où le foie devenait nettement perceptible; elle augmentait d'intensité à mesure que le foie prenait des dimensions considérables, et surtout cette coloration manquait dans un cas de mélanose généralisée où la généralisation atteignait tous les organes, sauf le foie (v. obs. III).

c) Est-elle un signe de généralisation ?

Oppolzer (1860) avait signalé les rapports de la mélanémie avec la mélanurie. Nepveu (1872) n'admet pas que la coloration noire des urines soit en relation avec la présence de tumeurs dans le rein, mais avec la présence de pigment dans le sang, qu'elle est un signe de généralisation et possède de ce fait une valeur pronostique considérable. Pour d'autres auteurs (Stiller) elle est d'apparition très précoce.

Nous avons dit que dans nos observations, la mélanurie était apparue avec les premiers signes appréciables de généralisation, qui dans nos observations étaient des

signes de métastases hépatiques. Mais nous insistons sur ce fait qu'il peut y avoir mélanose généralisée, sans qu'à aucun moment il y ait eu mélanurie. Notre observation III en est un bel exemple.

La valeur pratique de l'examen des urines se résume à ces points essentiels :

L'urine, dans certains cas de tumeurs mélaniques, prend une coloration noire, soit à l'émission, soit au repos à l'air, plus souvent sous l'influence de certains réactifs parmi lesquels il faut retenir comme les plus pratiques : l'acide azotique à chaud et le perchlorure de fer.

Cette coloration semble due à la précipitation d'un chromogène incolore de nature inconnue. Ce n'est pas de la mélanine; ce n'est pas l'indican.

Ces réactions possèdent une certaine valeur diagnostique et pronostique : c'est un signe tardif, variable d'intensité, augmentant avec les progrès de la généralisation.

Il n'indique pas la présence d'une métastase dans l'arbre urinaire, mais traduirait peut-être de l'état de la cellule hépatique.

C. Le sang.

Quelques auteurs signalaient occasionnellement au cours de leurs observations les modifications du sang qu'ils avaient observé : la diminution des globules rouges surtout (Holmes Coote, Gluge, Zimmermann) ou la présence de pigment (Oppolzer établissait un rapport entre la mélanémie et la mélanurie).

C'est Nepveu qui le premier soupçonna et indiqua que l'examen du sang pouvait posséder une valeur importante dans l'appréciation d'une généralisation mélanique;

il admet que l'examen du sang peut être utile lorsqu'il s'agit de poser une contre-indication à l'intervention chirurgicale. Nepveu signale surtout :

- a) L'augmentation du nombre des globules blancs.
- b) La présence de granulations noires à leur intérieur.
- c) La présence de granulations brunes libres dans le sérum.
- d) L'existence dans le sang de moules flexibles, granuleux, qui semblent être les moules de capillaires.
- e) Les globules rouges vus en masse ont une teinte sépia.

Clauzel (1874) confirme les remarques de Nepveu, et leur valeur, en apportant les résultats éloignés des malades déjà vus par Nepveu. Il établit que :

L'apparition dans le sang de leucocytes mélanifères précède ou accompagne les signes cliniques de généralisation.

La valeur de ce signe est confirmée par les observations qui suivirent. Cependant, Gilbert (Traité de méd. t. III, p. 475) fait remarquer qu'il peut y avoir généralisation mélanique sans mélanémie.

Sergent propose d'examiner le sang frais, sans coloration ; si on colore, le noyau coloré masque parfois les grains mélaniques.

Les examens nombreux et récents de Wadsack, Levi-Frankel et Béchaux montrent la *polynucléose constante*. Nous avons nous-même examiné le sang de tous nos malades, à des périodes différentes de leur affection. Nous avons constaté plusieurs fois la diminution des globules rouges, la polynucléose, mais nous n'avons dans aucun cas observé dans le sang la présence de leucocy-

tes mélanifères, même dans le sang de malades en pleine phase de généralisation et aux approches de la mort.

Les conclusions que l'on peut retenir de l'examen du sang sont :

Le sang des malades atteints de tumeurs mélaniques présente les caractères suivants :

a) *Diminution des globules rouges*, souvent due à des hémorragies récentes et traduisant seulement de l'anémie.

b) *La polynucléose*, assez constante.

c) La présence rare de *leucocytes mélanifères*.

Ces signes possèdent une grande valeur comme symptômes de généralisation, mais *ce sont des signes inconstants et tardifs*, que l'on ne doit pas attendre pour poser une contre-indication opératoire.

D. L'Expectoration.

La coloration noire des crachats avait été signalée par Nepveu comme un signe de généralisation pulmonaire. Il se demandait si, au même titre que l'examen du sang et des urines, celui de l'expectoration pouvait donner des renseignements dans l'évaluation du pronostic.

Nous avons pu constater une fois la coloration noire des crachats dans un cas d'infiltration pulmonaire mélanique.

C'est un signe exceptionnel, croyons-nous, et il est difficile de faire le diagnostic clinique de cette expectoration mélanique d'avec les expectorations noires banales des pneumoconioses. Il est un symptôme de généralisation pulmonaire, mais trop rare et trop tardif, pour posséder la valeur qu'avait entrevue Nepveu.

QUATRIÈME PARTIE

PRONOSTIC ET TRAITEMENT

C'est là encore un des points les plus discutés de l'histoire des tumeurs mélaniques.

Leur gravité est connue : la tumeur mélanique évolue fatalement à la mort, mais cette évolution est essentiellement capricieuse, parfois d'une rapidité décevante, ailleurs d'une lenteur remarquable.

Pour cette raison, le traitement est incertain, mal précisé. A côté de cas nombreux où le traitement a précipité de façon évidente la marche de la maladie et occasionné la généralisation, il en est d'autres où il a donné des survies d'une durée appréciable, de sorte que les opérateurs ont passé par des phases successives d'interventionnisme et d'abstention, suivant les caprices de l'évolution des tumeurs qu'ils observaient.

Nous allons tenter d'apporter à cette question si discutée quelque précision, par l'étude du pronostic et des résultats thérapeutiques d'un très grand nombre d'observations, auxquelles nous apportons une statistique personnelle de 46 cas.

PRONOSTIC ET TRAITEMENT

SOMMAIRE

CHAPITRE PREMIER. — *Pronostic.*

- A. Pronostic de la maladie abandonnée à son évolution.
- B. Pronostic opératoire.

CHAPITRE II. — *Traitement.*

- A. Traitement chirurgical.
 - Indications générales et contrindications.
 - Choix de l'opération.
 - Technique opératoire.
 - B. Traitement palliatif.
 - C. Documents personnels.
-

CHAPITRE PREMIER

Pronostic.

La mort est l'aboutissant fatal du cancer mélanique.

Il est important de préciser quelle est la durée de la maladie abandonnée à son évolution et dans quelle mesure le pronostic peut être influencé par une intervention chirurgicale.

Nous mettrons donc en présence :

A. *Le pronostic des tumeurs mélaniques en dehors de toute intervention vraiment chirurgicale.*

B. *Le pronostic opératoire.*

A. Pronostic de la maladie abandonnée à son évolution fatale.

Si l'on considère que la tumeur mélanique évolue fréquemment en deux phases : phase où il existe un *nævus* ou une tache mélanique apparemment bénigne, et phase de malignité, on peut avoir à établir le pronostic à chacune de ces périodes.

1° PRONOSTIC DU NÆVUS, D'UNE TACHE MÉLANIQUE. — Il est admis généralement que le *nævus* pigmenté congénital abandonné à lui-même est d'un pronostic bénin, au moins pour un temps fort long (Heurtaux, Renoul, Delisle) ; mais il est capable de se transformer, dans les régions où il est soumis à une irritation chronique, ou à l'occasion d'un traumatisme, d'une infection, de tentatives chirurgicales mal dirigées, en une tumeur maligne : le *nævocarcinome*. C'est le danger de cette transformation maligne possible qui consacra au *nævus* le nom de « *noli me tangere* ».

Des *taches mélaniques*, dont l'aspect ne diffère pas de celui du *nævus*, mais dont l'apparition s'est faite à l'occasion d'un traumatisme, précèdent souvent de quelques années le développement d'une tumeur mélanique. Il semble, d'après le grand nombre d'observations où ce fait est signalé, que l'on doive considérer une tache mélanique survenue en un pont traumatisé ou au siège d'une infection antérieure comme une tumeur inflammatoire où s'est localisée pour un temps l'infection mélanique atténuée, avant de donner lieu, sous l'influence de toute

cause : infection ou traumatisme capable de créer une exaltation de virulence à une généralisation mélanique, en même temps que la tumeur elle-même subit une évolution locale, ou même sans que l'apparence extérieure de la tache mélanique ait subi de modification appréciable.

2° PRONOSTIC DE LA TUMEUR MÉLANIQUE. — Du moment où le naevus est devenu un cancer, dont la transformation maligne est annoncée généralement par l'augmentation rapide de volume, l'apparition de douleurs locales, l'évolution de la maladie se précipite.

Il résulte de nos observations que :

L'évolution d'un cancer mélanique confirmé cliniquement a une durée moyenne de dix-huit mois, avec des dates extrêmes variant entre cinq mois et sept ans.

B. Pronostic opératoire.

Il est diversement interprété.

Dès que la mélanose fut connue, les chirurgiens furent frappés des mauvais résultats que donnaient l'intervention chirurgicale et Dupuytren déconseillait d'opérer. La même opinion fut émise souvent après lui par Velpeau, Cruveilhier, Virchow, Cornil et Trasbot.

Nepveu et Clauzel établissent sur les renseignements cliniques que donne l'examen du sang, des urines et des crachats les contre-indications à l'opération (1872-74).

Busch, en 1880, conclut de ses observations que l'opération a des résultats funestes et qu'elle est suivie de près par la récurrence.

Malgré l'affirmation de cette gravité opératoire, on trouve dans la littérature un grand nombre de cas où une opération fut entreprise. Les dangers de l'intervention ne semblent donc pas avoir arrêté le chirurgien. Il semble au contraire que la malignité bien connue de ces tumeurs abandonnées à elles-mêmes ait engagé le chirurgien à tenter de l'améliorer par une extirpation large et précoce.

Dieterich, en 1887, obtient des résultats en faveur de l'opération hâtive et large. La maladie, abandonnée à elle-même, a une durée moyenne de quinze mois, alors que l'opération promet une survie moyenne de trois ans et demi.

Cet auteur conseille non seulement l'ablation des tumeurs mélaniques, mais même celle du *nævus*, lorsque celui-ci siège dans une région où il est exposé au traumatisme.

Wagner se range à l'avis de Dieterich et veut que l'on opère tous les cas, sauf contre-indication de cachexie ou de complication imminente.

L'année suivante, Boulay (*Archives générales de médecine*, 1888, 21) apporte une statistique de 152 cas de laquelle il dégage les conclusions suivantes :

« Des succès, rares d'ailleurs, ont été obtenus par une large extirpation. Mais à côté de ces faits il est des résultats désastreux où l'intervention a été non seulement inutile mais nuisible. La vie des malades a été certainement abrégée comme si un violent coup de fouet avait été donné à l'affection.

« La question de la curabilité des tumeurs mélaniques n'a pas fait de progrès. Les contre-indications opératoi-

res restent les mêmes. Si l'on se décide à une intervention, on n'aura quelque chance de succès qu'en rejetant toute demi-mesure. C'est à une opération large et précoce que l'on devra avoir recours. »

Cependant les auteurs allemands continuent à apporter des résultats favorables à l'opération précoce (Drenkhahn, 1888, Zimmermann, 1889, Ebermann, 1890).

Les travaux français de Renoul, Delisle, sur les *épithéliomas développés sur les nævi* concluent que lorsque le nævus est dégénéré, il faut enlever la tumeur et les ganglions. Le nævus lui-même doit être respecté, sauf si la profession du malade, si le siège de la tumeur l'exposent à des contacts répétés.

Lassar, cependant, devant les mauvais résultats que donne le traitement sanglant, rejette toute intervention chirurgicale et préconise comme médication l'arsenic à hautes doses.

Les travaux plus récents de Pringle, Handley, fondés sur l'évolution anatomique de la lésion et son mode de propagation préconisent l'opération large et précoce, et en précisent la technique.

Nous avons cherché, par l'examen de plus de 600 observations, à établir dans quelle mesure l'opération modifie le pronostic du cancer mélanique, en comparant la durée de la maladie abandonnée à elle-même et la durée de la maladie soumise à un traitement chirurgical, en fixant le début au moment où la tumeur mélanique est confirmée. Nous croyons, en effet, que la statistique de Boulay repose sur un principe discutable. Cet auteur compare le temps d'évolution de la maladie jusqu'à l'opération avec la durée de la survie post-opératoire : la du-

rée avant l'opération varie entre quelques mois et 20 ans, avec une moyenne de près de trois ans, tandis qu'après l'intervention la survie moyenne ne dépasse pas six à sept mois.

Outre que ceci n'est pas une comparaison, il est évident que Boulay place le début de la maladie à l'apparition de la tache mélanique qui, apparue à l'occasion d'un traumatisme, d'une inflammation locale, reste stationnaire longtemps avant de subir une transformation maligne qui la met au rang des tumeurs mélaniques.

Si l'on ne considère que l'évolution de la *tumeur mélanique cliniquement confirmée*, nous avons trouvé les résultats suivants :

a) *La durée totale de la maladie, dans les cas soumis au traitement chirurgical est en moyenne de trente-quatre mois.*

b) *La survie après l'opération est d'une durée moyenne de vingt-sept mois.*

La mort est quelquefois le fait de l'opération, elle a lieu alors dans les premiers jours qui la suivent. Mais il existe un certain nombre de cas où la survie s'est prolongée de façon remarquable, jusqu'à dix ans et même vingt ans (et où la généralisation mélanique survenue à cette date est venue confirmer le diagnostic).

Si nous comparons maintenant le pronostic des tumeurs mélaniques en général, abandonnées à leur évolution et le pronostic opératoire, nous trouvons :

a) *Durée totale de la maladie abandonnée à elle-même: dix-huit mois.*

b) *Durée totale de la maladie soumise au traitement chirurgical : trente-quatre mois.*

c) *Durée de la survie après l'opération : vingt-sept mois.*

Ces chiffres sont nettement en faveur de l'intervention chirurgicale. On peut poser en principe :

Les tumeurs mélaniques sont justiciables d'un traitement chirurgical.

CHAPITRE II

Traitement.

A. TRAITEMENT CHIRURGICAL

Indications générales et contre-indications.

I. INDICATIONS OPÉRATOIRES

L'étude des résultats opératoires aboutit à la conclusion :

Les tumeurs mélaniques en general sont justiciables d'une intervention chirurgicale.

a) Faut-il opérer toute tache mélanique, tout nævus pigmenté ?

Nous avons vu qu'il est admis généralement que le nævus pigmenté congénital est une lésion cutanée bénigne, mais susceptible de subir, sous une influence quelconque une transformation maligne. Il doit être respecté en principe ; cependant, l'opération peut être indiquée lorsque le siège du nævus l'expose à des contacts répétés, à une irritation chronique ou à des chances probables d'infection. Toute tache mélanique non congénitale, apparue à l'occasion d'un traumatisme doit être considérée comme suspecte. Il vaut mieux la respecter, au

même titre que le nævus congénital et parce que son ablation n'est pas absolument exempte de danger (il y a des cas en effet où l'ablation d'une tache mélanique en apparence banale a été suivie à bref délai d'une généralisation mélanique). Mais elle doit être surveillée. Il est indiqué de l'opérer dans les mêmes conditions que le nævus, toutes les fois qu'elle est exposée au traumatisme ou à l'infection. L'opération doit être faite au bistouri, largement, en peau saine, mais il est absolument contre-indiqué de tenter d'autres méthodes : cautérisations, grattages, excision parcimonieuse, qui impriment à la maladie une poussée rapide. La radiothérapie cependant aurait donné des résultats favorables.

Dès qu'une pareille tache mélanique donne lieu à des signes subjectifs : prurit, douleur ; lorsqu'elle est ulcérée ou augmentée de volume ou d'étendue, l'opération devient formellement indiquée et doit être faite sans retard, car ces signes sont les premiers en date de la transformation maligne.

b) Lorsque la *tumeur mélanique* est confirmée, elle impose une intervention chirurgicale, tant qu'elle est au stade d'évolution locale, ou même lorsque les ganglions de son territoire sont envahis.

Cependant, lorsque la maladie a dépassé cette phase de son évolution, toute intervention chirurgicale est contre-indiquée, car elle est vouée à la récurrence fatale et expose aux dangers d'une généralisation précoce.

II. CONTRE-INDICATIONS

Quels sont les signes cliniques qui indiquent que la tumeur n'est plus à la période de son évolution où on peut

attendre un résultat favorable de l'intervention chirurgicale.

a) *L'étendue de la tumeur* n'est une contre-indication que lorsqu'elle ne permet pas l'ablation complète du mal.

b) *L'envahissement de la peau au voisinage de la tumeur*, la présence de satellites disséminés sur une grande étendue ne permet souvent pas l'ablation. De plus, pour Handley, elle traduit l'envahissement du système lymphatique. Handley admet que cet envahissement de la peau au voisinage de la tumeur ne se fait pas le long d'un réseau lymphatique sous-cutané. L'infection se faufile vers la peau à contre-courant lymphatique, le long des affluents verticaux qui conduisent la lymphe des téguments vers le plexus lymphatique de l'aponévrose profonde. L'envahissement de la peau est donc un degré de plus que l'envahissement lymphatique lui-même. Cette complication locale ne permet pas l'ablation simple de la tumeur et crée l'indication d'une opération plus large, d'une amputation.

c) *L'envahissement lymphatique et ganglionnaire* n'est pas une contre-indication lorsqu'il siège dans une région où l'on peut espérer par une opération anatomiquement conduite faire un évidement complet de la loge ganglionnaire.

Mais lorsque l'infection a franchi ce premier relai ganglionnaire pour envahir les ganglions à distance, l'opération semble vouée à l'insuccès. D'après Handley, la présence de nodules cutanés au voisinage d'une masse ganglionnaire indique que l'infection néoplasique a déjà franchi l'étape ganglionnaire.

d) *La généralisation viscérale* est une contre-indication

formellé à toute intervention sur la tumeur primitive. Le foie est avec la peau le premier organe atteint ou du moins donnant les premiers signes appréciables. L'augmentation de volume du foie, la présence à distance de la tumeur de nodules cutanés sont des signes de grande valeur pronostique.

e) *L'examen du sang, des urines, des crachats*, avait été indiqué par Nepveu, Clauzel, comme un élément important de pronostic.

Nous rappelons que nous n'avons jamais trouvé, à *l'examen du sang*, la présence des leucocytes mélanifères que l'on signale parfois, ceci malgré des examens répétés du sang de malades en pleine généralisation. Nous considérons donc ce signe comme infidèle.

La coloration noire de l'urine, sous l'influence des réactifs usités est un bon signe de généralisation, peut-être de métastase hépatique, mais c'est un signe tardif, précédé souvent de l'augmentation de volume du foie. Pour cette raison, ce symptôme possède une valeur réelle, mais primée par d'autres signes, lorsqu'il s'agit de poser une contre-indication opératoire.

La coloration noire des crachats, d'ailleurs d'un diagnostic difficile avec les expectorations noires banales, est un signe très rare et tardif, qui, dans aucun cas, n'a pu servir dans l'appréciation des indications opératoires.

Nous résumerons ainsi les contre-indications opératoires :

L'envahissement cutané, sous forme de nodules disséminés le long du membre où siège la tumeur;

L'engorgement des ganglions non régionaux;

Les signes de généralisation dont les premiers appréciables sont les nodules cutanés à distance de la tumeur et l'augmentation de volume du foie, quelquefois, la coloration noire des urines, sont autant de contre-indications à une intervention chirurgicale.

La limite d'opérabilité d'une tumeur mélanique s'arrête au premier relai ganglionnaire.

Choix de l'opération.

A quelle opération le chirurgien doit-il s'arrêter ? Faut-il faire :

a) L'ablation simple de la tumeur ?

b) L'ablation de la tumeur avec extirpation des ganglions et recherche systématique de ceux-ci, même lorsqu'ils ne sont pas perçus ?

La comparaison des résultats que donnent ces deux opérations peut donner sur ce point une indication :

a) *L'extirpation simple* s'adresse en général à des cas où la tumeur est relativement près du début. Dans d'autres cas, les opérateurs ont cru pouvoir s'abstenir du curage des ganglions qu'ils jugeaient inflammatoires et susceptibles de régression. Voici les résultats que nous donne l'étude de 200 cas où l'ablation simple de la tumeur a été pratiquée :

La récidive s'est faite, ou la mort est survenue :

Dans le 1 ^{er} mois.....	42 fois = 21 %
Du 2 ^e au 6 ^e —	83 — = 41 %
Du 6 ^e au 12 ^e —	29 — = 15 %
Dans le cours de la 2 ^e année ..	20 — = 10 %
— — 3 ^e — ..	7 — = 3,5 %
— — 4 ^e — ..	5 — = 2,5 %
— de la 5 ^e à la 10 ^e .	10 — = 5 %
— ne la 10 ^e à la 20 ^e	4 — = 2 %

La récurrence est fréquente est précoce ; elle se fait vers le sixième mois. Nous insistons sur ce fait que *la récurrence est rarement locale, presque toujours elle se fait dans les ganglions*. Quelques survies éloignées se voient pourtant à la suite de cette opération.

b) *L'extirpation de la tumeur avec ablation des ganglions* s'adresse à des cas parfois peu avancés où la recherche systématique des ganglions régionaux fut faite. Plus souvent, elle est pratiquée secondairement à l'occasion de la récurrence ganglionnaire qui a suivi une ablation simple où est pratiquée d'emblée pour des cas où il existe un paquet ganglionnaire dont l'ablation s'impose. La maladie a franchi déjà une première étape et les résultats opératoires devraient être à priori inférieurs aux précédents. En réalité, ils sont meilleurs, ceci basé sur l'étude de 50 observations.

La récurrence s'est faite, ou la mort est survenue :

Dans le 1 ^{er} mois.....	4 fois = 8 %
Du 2 ^e au 6 ^e —	13 — = 26 %
Du 6 ^e au 12 ^e —	13 — = 26 %
Dans le courant de la 2 ^e année	4 — = 8 %
— — 3 ^e —	8 — = 16 %
— — 4 ^e —	2 — = 4 %
— de la 5 ^e à la 10 ^e	6 — = 12 %

On voit, d'après ces résultats, que les récurrences précoces, à la suite de cette opération, sont plus rares que dans l'extirpation simple, et que le nombre des longues survies est beaucoup plus considérable.

Nous résumerons donc les indications opératoires en disant :

L'ablation simple de la tumeur est suivie en général

d'une récidence ganglionnaire précoce ; elle peut donner parfois des survies de longue durée.

L'ablation de la tumeur avec extirpation des ganglions doit lui être préférée, parce que les récides précoces sont plus rares après cette opération et les longues survies y sont plus fréquentes.

Il nous a paru intéressant de chercher si le siège anatomique de la tumeur pouvait apporter à son évolution un pronostic particulier et si des indications opératoires spéciales pouvaient en résulter.

Les tumeurs des extrémités (doigts et orteils) dont l'ablation complète semble plus facile, celles des organes génitaux externes et du rectum nous ont paru mériter cette étude spéciale.

1° TUMEURS MÉLANIQUES DES EXTRÉMITÉS

Ce sont elles en effet qui donnent les résultats les meilleurs, du moins en ce qui concerne les longues survies.

L'ablation simple de la tumeur (amputation), désarticulation du doigt, est suivie d'une récidence ganglionnaire dans le délai de *dix mois* en moyenne, avec dates extrêmes de un mois à deux ans et demi.

L'ablation de la tumeur avec extirpation des ganglions donne des résultats inespérés. La survie varie de un an à huit ans ; la survie moyenne est de *trente mois*. Les survies longues ne sont pas exceptionnelles, cinq ans (Wagner), huit ans (Bardleben).

2° TUMEURS MÉLANIQUES DES ORGANES GÉNITAUX EXTERNES

a) *Vulve*. — Les opérations incomplètes : ligature, cautérisation, sont suivies de récidence rapide.

L'ablation simple est suivie de récurrence dans une moyenne de quatre mois après l'opération. La mort suit l'opération de sept mois. Un seul cas (Littauer) n'a récidivé que trois ans après l'opération et la mort a suivi d'un an cette récurrence.

L'ablation large avec curage des loges ganglionnaires a donné des cas d'une survie remarquable, à côté d'autres cas où la mort est le fait de l'opération ou la suit de quelques mois. La survie fut constatée au bout de douze ans dans le cas de Fischer, de treize ans dans un cas de Küstner. La malade de Meyer fut opérée quatre fois après trois récurrences successives. La malade, revue neuf ans après la quatrième opération, ne présentait pas de récurrence. Nos conclusions concordent donc avec celles d'Hinselmann, qui donne une statistique favorable à l'opération et insiste sur ce fait qu'« on ne peut pas dire que l'opération précipite l'évolution ».

b) *Pénis*. — Notre statistique porte sur un nombre restreint de cas, dont on ne peut pas tirer d'indication précise.

L'excision simple est suivie de récurrence rapide : quinze jours (Peulevé), six mois (Payr : récurrence ganglionnaire); le malade de Key ne présentait pas de récurrence six mois après l'opération.

L'amputation de la verge donne des résultats un peu meilleurs. Dans le cas de Peulevé où l'amputation fut faite pour une récurrence après excision simple, la tumeur récidiva au bout d'un mois et demi dans la cicatrice ; Golding Bird signale seulement que son malade resta sain après amputation ; le malade de Cruveilhier ne fit la généralisation mélanique que deux ans après l'amputation de la verge.

L'amputation de la verge, avec curage des loges inguinales donne des résultats moins satisfaisants, sans doute parce que cette opération s'est adressée à des cas plus avancés, peut-être au début d'une généralisation. Le malade de Fischer mourut huit mois après ; celui de Tédenat sept mois après l'opération. Payr pratiqua l'amputation avec l'extirpation des ganglions de l'aîne et de la fosse iliaque pour une récurrence locale et ganglionnaire. La mort survint cinq mois après.

3° TUMEURS MÉLANIQUES DU RECTUM

Les résultats opératoires obtenus sont contradictoires et ne permettent pas d'établir des indications précises.

Ces tumeurs sont souvent pédiculées et le chirurgien est tenté de faire l'*ablation simple* de ce polype mélanique. Cette opération semble légitimée par le cas de François-Dainville (*Bull. Soc. Anat.*, 1904 et 1908) où le malade fut présenté avec une récurrence quatre ans seulement après l'opération.

L'*amputation du rectum*, qui semble l'opération de choix, donne des résultats très variables. A côté de morts opératoires ou de récurrences rapides on signale des cas de survie moyenne : un an (Breuer, Tuffier, Brackmann, Ræcke, Kraske, Key) ou de longue survie : deux ans (Drenkhahn, Moore), trois ans (Tédenat), cinq ans (Esmark). Le cas de Ball, où le malade ne présentait pas de récurrence huit ans après l'opération est indiscutable.

Il semble, d'après ces résultats, que :

« La seule opération radicale qui convienne au sarcome mélanique du rectum est l'amputation péri-anale ou coccy-périnéale, suivant l'étendue des lésions et la hau-

teur du cul-de-sac péritonéal, cette amputation sera intra ou infra-péritonéale. Mais dans aucun cas, même si l'anus paraît libre, le chirurgien n'est autorisé à conserver le sphincter, car la tumeur est presque toujours bas placée et elle envoie constamment des prolongements vers la région ano-sphinctérienne. » (A. Chalier.)

Technique opératoire.

Il faut considérer toujours les ganglions comme envahis par le néoplasme et les traiter comme tels.

L'opération comprendra donc deux temps :

a) *La recherche des ganglions.*

b) *L'ablation de la tumeur.*

Elle sera conduite comme dans tout cancer. Cependant, il faut attirer l'attention sur quelques points qui doivent modifier un peu la technique opératoire :

Leredde insiste sur la nécessité d'enlever non seulement le mal, mais au loin la région ambiante.

Handley, ayant eu l'attention attirée sur les mauvais résultats que donne le traitement chirurgical ordinaire dans les tumeurs mélaniques, se demande s'il ne serait pas possible de l'améliorer en se basant sur le mode de dissémination des cellules cancéreuses. « Il croit à la dissémination par les voies lymphatiques à l'exclusion du processus embolique. L'envahissement des artères et des veines se fait par rupture des lymphatiques et prolifération des cellules sarcomateuses autour des parois des artères et des veines qui les accompagnent (perméation lymphatique). La peau n'est pas envahie si largement que l'aponévrose profonde. »

D'après cela, Handley règle la technique opératoire de la façon suivante :

Autour de la tumeur, une incision cutanée circulaire profonde met à nu la graisse sous-cutanée. La peau est libérée des tissus profonds jusqu'à 5 centimètres de distance de l'incision cutanée. A la limite de la dissection une incision circulaire atteignant le muscle entourera et isolera le territoire d'aponévrose profonde à enlever et la couche sus-jacente de graisse sous-cutanée. Le territoire aponévrotique sera isolé des muscles jusqu'aux limites de l'incision cutanée. La masse est enlevée alors en un seul bloc en enlevant au bistouri une zone circulaire du muscle sous-jacent à la tumeur. Les lèvres cutanées sont affrontées. Les ganglions du territoire lymphatique sont enlevés.

Plus récemment, Pringle, devant la fréquence de l'envahissement des lymphatiques en un chapelet continu jusqu'à la racine du membre, recommande l'ablation de ce cordon lymphatique. Il conduit l'incision tout le long du trajet des lymphatiques qu'il dissèque et enlève, en même temps que l'aponévrose, la graisse et les ganglions, depuis le foyer primitif jusqu'à la masse ganglionnaire. Il enlève donc en une seule bande, la tumeur largement circonscrite par une zone de peau saine, le tissu sous-cutané, l'aponévrose avec les lymphatiques jusqu'au sommet de l'aisselle ou au pli de l'aîne. Il obtient par ce procédé des résultats excellents puisqu'il rapporte 3 observations de malades opérés par ce procédé, en bonne santé l'un dix-sept mois, l'autre neuf ans après l'opération.

Nous n'avons pas observé de cas où cette opération parut nécessaire, mais l'existence de guérisons semblables, même si elles sont exceptionnelles, suffisent à légitimer, dans les cas où il existe une masse ganglionnaire

évidente, cette ablation large et en bloc de la tumeur avec les ganglions et la chaîne lymphatique.

L'ablation large de la tumeur avec recherche systématique des ganglions peut être complétée avantageusement par la fulguration, l'électro-coagulation.

L'amputation d'un membre loin de la tumeur peut-elle donner des résultats meilleurs que la technique opératoire que nous venons d'indiquer ? Nous ne la croyons préférable que dans des cas exceptionnels. L'amputation de cuisse pour une tumeur de l'orteil ne donnera pas de résultat meilleur que la désarticulation de l'orteil, si elle n'est pas accompagnée de l'extirpation des ganglions, qui est le point le plus important de l'opération. Cependant, on sera obligé d'avoir recours à l'amputation sans préjudice du curage des loges ganglionnaires lorsque la tumeur est étendue en surface ou entourée de satellites qui occupent une étendue de peau trop considérable pour permettre une réunion par première intention, ou l'ablation locale complète de la tumeur.

Il convient de faire une place à part, à côté du traitement chirurgical, à la *radiothérapie* ou à la *radiumthérapie*. Il est difficile d'en apprécier les résultats, parce qu'elle s'adresse à des cas où le diagnostic de cancer mélanique n'a pas pu être confirmé par un examen histologique.

Il a donné cependant de bons résultats dans des cas où le diagnostic clinique de tumeur mélanique était évident (Exner, Gaucher). Gaucher qui, en 1905, présentait un cas de tumeur mélanique du pied, guérie par la ra-

diathérapie, et pensait trouver dans ce traitement un moyen d'améliorer ou guérir ces tumeurs (*J. de méd. et chir. prat.*, 1905, XLII, 607) semble être revenu de son opinion primitive en 1909 (Nouveau traité de médecine de Gilbert et Thoinot). Il convient que les résultats de la radiothérapie sont aléatoires et signale cependant l'amélioration par la radiumthérapie d'une tumeur mélanique de l'angle interne de l'œil. Béchaux rapporte l'observation d'une tumeur mélanique de la joue traitée par la radiothérapie en avril 1905 et n'ayant pas récidivé en juillet 1907.

Nous avons recherché les résultats éloignés de 3 cas traités par la radiothérapie. En voici l'observation résumée :

OBSERVATION XLIV

(Due à l'obligeance de M. le professeur Jaboulay. Observation publiée dans les *Arch. prov. de chir.*, 1905, par Ch.-L. Gauthier et Duroux, obs. XI.

Tache mélanique de la joue.

C... Françoise, 45 ans.

Une tache mélanique de la joue, datant de la naissance, a triplé de volume depuis trois mois. Pas d'adénopathie (1904) (pas d'examen histologique).

Radiothérapie : deux séances par semaines : en un mois et demi la tache disparaît.

Pas de récidive en mars 1911, sept ans après la disparition de la tache.

OBSERVATION XLV

(Due à l'obligeance de M. le professeur Tixier.)

Tumeur mélanique de la face.

F... Virginie, 63 ans.

Une tumeur mélanique apparaît sur un nævus cautérisé sept ou huit fois. A l'entrée (juillet 1906), ganglion sous-maxillaire.

Radiothérapie (31 juillet 1906); la tumeur disparaît en six semaines.

La malade est en bonne santé en janvier 1911, quatre ans et demi après la disparition de la tumeur.

OBSERVATION XLVI

(Clinique de M. le Professeur Jaboulay.)

Tumeur mélanique du pied.

F... Joséph, 67 ans, employé au P.-L.-M.

Début, il y a trois ans (1902), par une écorchure. La plaie se couvre de croûtes noirâtres, puis s'étend, limitée par des bords noirs.

Radiothérapie, 11 août 1905.

Mort, 20 novembre 1907, deux ans et trois mois après le traitement, cinq ans après le début.

Les résultats que nous donnons sont très favorables, mais trop peu nombreux.

Doyon et Spillmann pensent que l'on doit être plus réservé dans l'appréciation des résultats de la radiothérapie employée dans les tumeurs mélaniques, « car les résultats sont très incertains ; mais elle n'est pas contre-indiquée formellement, car la chirurgie ne donne en pareil cas, que des succès ».

B. THÉRAPEUTIQUE PALLIATIVE

C'est elle qui devra être tentée uniquement, lorsque l'envahissement ganglionnaire à distance ou des signes cliniques de généralisation auront contre-indiqué une intervention chirurgicale.

a) MÉDICATION ARSENICALE. — L'arsenic fut employé de très longue date contre le cancer et surtout dans les tumeurs mélaniques. Il peut être employé à l'intérieur ou en applications locales.

1° *Applications locales.* — On emploie le topique arsenical de Czerny-Trunecek, basé sur les propriétés de l'acide arsénieux de détruire le tissu néoplasique. Il consiste en badigeonnages locaux avec une solution d'acide arsénieux à 1/150 (*Semaine méd.*, 5 mai 1897 et 22 mars 1899). Cette méthode, qui doit être réservée aux cancers ulcérés et superficiels a donné de bons résultats à Reverdin, qui signale une guérison de deux ans. Subert relate un cas traité par Hallopeau où le résultat fut nul.

2° *A l'intérieur*, l'arsenic peut être employé à hautes doses. Lassar préconise ce traitement à l'exclusion de toute intervention chirurgicale. Il apporte à l'appui de son opinion l'observation suivante : « Une femme portait sous le sein un mélanome développé sur un nævus irrité par un busc de corset. Une cautérisation au thermocautère fut suivie d'une récurrence rapide. La malade refusant une intervention fut traitée par la liqueur de Fowler (V gouttes trois fois par jour), la tumeur diminua et disparut après deux nouvelles séries de traitement : *La tumeur primitive a disparu ; elle s'est étendue en surface, mais le siège primitif est devenu blanc.* »

b) LA QUININE. — Dès 1900, M. le professeur Jaboulay avait tenté l'emploi de la quinine dans la thérapeutique du cancer. Il avait pensé aussi, en rapprochant la mélanose d'une autre maladie à pigment : l'impaludisme, traiter la première de ces affections comme la seconde, par la quinine et l'arsenic.

La quinine serait un spécifique du cancer : elle favorise la diapédèse et favorise ainsi la lutte contre l'infection ; elle émet des rayons ultra-violets qui gênent le développement du parasite (Bence Jones) ; elle attaque directement le parasite, en empêchant la production puis la transformation et l'utilisation du glycogène qui entre dans sa constitution (Jaboulay).

En tout cas, elle semble agir cliniquement en améliorant l'état général, en diminuant les douleurs. En applications locales elle améliore les néoplasmes ulcérés, supprime leur odeur et rend plus rares les hémorragies.

Elle peut être employée en même temps à l'extérieur en applications locales et à l'intérieur sous forme de cachets de bromhydrate ou de chlorhydrate de quinine de 0 gr. 50, ou en injections hypodermiques ou intra-musculaires d'une solution aqueuse à 50 p. 100.

Les essais de cette médication furent satisfaisants chez l'homme. Les vétérinaires en tentèrent l'emploi. Pécus traita son propre cheval d'armes atteint de tumeurs mélaniques par des applications locales de quinine, qui firent cicatriser rapidement les tumeurs ulcérées et par l'usage intérieur qui amena une régression rapide et une amélioration de l'état général telle, que le cheval, courant quelque temps après, fut classé gagnant. D'autres essais eurent des résultats excellents.

c) SÉROTHÉRAPIE. — Les résultats obtenus par la quinine sont plus favorables chez le cheval que chez l'homme. C'est peut-être que la mélanose du cheval est plus bénigne que la mélanose humaine. M. le professeur Jaboulay pense qu'on pourrait se servir du cheval malade pour traiter l'homme malade. L'animal recevrait de la

quinine, en serait saturé, puis au moment où la fonte de ses tumeurs se dessinerait on recueillerait son sérum aseptiquement et on l'injecterait à l'homme mélanique.

En 1903, M. le professeur Petit faisait remarquer que les tumeurs mélaniques du cheval sont d'une bénignité évidente, ce qui laisse supposer ou bien que les produits fabriqués desquels procède la cachexie néoplasique sont différents, ce qui est peu probable, ou bien que le cheval est plus résistant. Il se demande à ce sujet s'il n'y aurait pas dans ce fait à tenter si le sérum du cheval sain ou mélanique ne possède pas une efficacité dans le traitement des tumeurs mélaniques de l'homme. Béchaux tenta sur un malade atteint de sarcome mélanique généralisé les injections de sérum hippomélanique. Une série de 30 injections de 20 cc. chacune n'amena aucun résultat. Peut-être faudrait-il tenter de nouveaux essais dans ce sens.

d) INJECTIONS MICROBIENNES. — Il faut signaler ici les cas rares, mais incontestables où des tumeurs mélaniques guérissent spontanément à la suite d'une infection. Dans un cas de Drenkhahn, une tumeur mélanique de la cloison disparut à l'occasion d'un érysipèle et la guérison s'était maintenue deux ans après. Dans une observation de Plénio, une tumeur mélanique, dont l'ablation n'avait pas été tentée, tellement l'envahissement en profondeur semblait contre-indiquer l'opération, disparut au cours d'une pyohémie et n'avait pas reparu quatre ans après. Enfin, Spronk signale une observation de Burns : la récurrence d'une tumeur mélanique du sein s'était faite pendant qu'un érysipèle sévissait et envahissait les différentes parties du corps. Néanmoins, après la disparition

de la dermite érysipélateuse, lorsque la malade reprit ses forces, les tumeurs diminuèrent spontanément et disparurent complètement.

Ces résultats légitiment l'essai des injections microbiennes.

Spronk emploie dans 2 cas de mélanose le liquide de culture du streptocoque de l'érysipèle, stérilisé par filtration sur porcelaine auquel l'auteur ajoute les protéines des cadavres de streptocoques.

« Il a pu examiner comparativement dans les conditions les plus favorables, quelques petites tumeurs secondaires extirpées avant et durant le traitement. Celles qui sont extirpées au cours des injections étaient plus flasques et ridées, se rétractaient beaucoup plus dans l'alcool et étaient beaucoup moins riches en cellules et mitoses que celles enlevées auparavant. »

D'autres observations ont associé aux toxines de streptocoques le bacillus prodigiosus (toxine de Coley et Roberts), ceci sans résultat bien net. Peut-être cependant, au lieu de tenter cette médication à la phase de généralisation, vaut-il mieux ne pas diminuer la résistance d'un malade, accroître ses douleurs par une infection nouvelle ; il est sans doute préférable de le laisser jouir tranquille des jours qui lui sont comptés. C'est à ces malades que s'applique le mot de de Græfe : « Trinken sie den ältesten Rheinwein, der in Berlin zu finden ist. »

C. DOCUMENTS PERSONNELS

Nous apportons ici les résultats éloignés de 46 cas de tumeurs mélaniques que nous avons pu recueillir dans les services de nos maîtres des hôpitaux.

Les conclusions qui en résultent sont les suivantes :

Dans 4 cas, les malades ont été vus trop tard pour qu'une intervention chirurgicale fût possible. La maladie a donc suivi son *évolution spontanée*, entraînant la mort dans un délai moyen de *seize mois*.

Dans 3 cas (voir plus haut), les tumeurs ont été traitées par la radiothérapie : l'une, simple tache mélanique, disparut et reste guérie après sept ans. Une autre tumeur n'a pas récidivé quatre ans et demi après sa disparition. Un troisième malade, ainsi traité, est mort deux ans après le traitement.

39 malades ont subi une ou plusieurs interventions chirurgicales. Quelques malades ont été opérés trois ou quatre fois pour des récidives successives.

La *récidive* s'est montrée dans un délai d'un mois à trois ans, avec une moyenne de *onze mois*.

La *survie post-opératoire* a une durée moyenne de *vingt-deux mois*.

La *durée totale* de la maladie, dans les cas opérés, est d'environ *vingt-sept mois*, alors qu'elle n'était que de *seize mois* dans les cas évoluant spontanément.

La mort est survenue après l'opération dans les délais suivants :

Dans les deux premiers mois.....	4 fois
Du 2 ^e au 6 ^e mois.....	5 —
Du 6 ^e au 8 ^e —	5 —
Du 8 ^e au 12 ^e —	7 —
Dans le cours de la 2 ^e année	5 —
— de la 3 ^e —	3 —
— de la 4 ^e —	3 —
— de la 5 ^e —	2 —
Après 11 ans.....	1 —

6 malades sont actuellement bien portants après cinq mois, six mois, quatorze mois, deux ans, deux ans et demi, cinq ans.

Ces résultats concordent avec ceux que nous avons obtenus par la statistique de 600 observations que nous avons pu réunir.

DOCUMENTS PERSONNELS

Nous apportons ici les résultats éloignés de 43 tumeurs mélaniques, opérées ou non, auxquelles il faut ajouter 3 autres observations de tumeurs traitées par la radiothérapie (v. page 259).

Nous avons dû éliminer un certain nombre d'observations parce que les dates étaient imprécises ou le diagnostic non confirmé. Toutes celles que nous publions ici ont subi le contrôle de l'examen histologique qui a confirmé la nature néoplasique et mélanique de la tumeur. Les observations seules de tumeurs traitées par la radiothérapie n'ont pu être confirmées de la sorte.

OBSERVATION I

(Service de M. le professeur Maurice Pollosson. Due à l'obligeance de M. le docteur Viannay. Voir tumeurs mélaniques du rectum, page 50.)

Tumeur mélanique ano-rectale.

O... Régis, 78 ans.

Début en mai 1904, par de la diarrhée, des hémorragies, l'apparition d'une tumeur.

A l'entrée, tumeur rectale, ganglions.

Le 28 octobre 1904 (M. Viannay), opération de propreté, ressemblant à une opération de Witehead pour hémorroïdes, mais s'étendant loin en profondeur Pas de curage des aines.

Suites opératoires bonnes.

Mort en août 1905 : dix mois après l'opération, quinze mois après le début.

OBSERVATION II

(Clinique de M. le professeur Jaboulay. Voir tumeurs mélaniques du rectum, page 51.)

Tumeur mélanique de la région ano-rectale.

B..., 48 ans.

Début en septembre 1910.

Amputation du rectum : 5 décembre 1910.

Mort, 30 janvier 1911 : cinq mois après le début ; deux mois après l'opération.

OBSERVATION III

(Dû à l'obligeance de MM. les docteurs P. Courmand et Gayet.
Voir Généralisation, page 148.)

Tumeur mélanique de la jambe. — Mélanose généralisée.

F... Antoinette, 65 ans, dévideuse.

Début en 1909, sur un nævus écorché à l'occasion d'une chute.

Le 14 février 1910, la tumeur de la jambe est enlevée par M. Gayet. On ne perçoit pas de ganglions. Une généralisation à marche lente débute bientôt. Mort le 4 février 1911.

Durée totale : environ un an et demi.

Durée après opération locale : un an.

OBSERVATION IV

(Due à l'obligeance de M. le docteur Patel.)

Tumeur mélanique des doigts.

G... Le malade présente une tumeur mélanique entre le 3^e et le 4^e doigt, horriblement fétide, ganglions épitrochléen et axillaire.

Le 26 octobre 1908, désarticulation des deux métacarpiens. Suture difficile. Cicatrisation lente. Le ganglion épitrochléen est enlevé. Les ganglions axillaires régressent après quelques séances de radiothérapie.

Récidive locale en mars 1909 : amputation des 5^e et 2^e métacarpiens. Prothèse (main artificielle). Résultat fonctionnel excellent.

Bonne santé en février 1911, deux ans et cinq mois après la première opération.

OBSERVATION V

(Due à l'obligeance de M. le docteur Tixier, publié par P. Bonnet.
Lyon Médical, 1910.)

Tumeur mélanique des ganglions de l'aisselle.

C... Joseph, 49 ans, cultivateur.

La tumeur est apparue lentement depuis trois ans.

Elle est du volume d'une orange. Le point de départ cutané est imprécis (probablement un nævus du poignet d'apparence banale). Extirpation des ganglions : 26 novembre 1909.

En janvier 1911 : le malade est en *bonne santé*, quatorze mois après l'opération.

OBSERVATION VI

(Clinique de M. le professeur Jaboulay. Due à l'obligeance de M. le docteur Patel.)

Tumeur mélanique du pied.

S... Joseph, 56 ans.

Ablation de la tumeur : 7 mars 1906 (M. Jaboulay). Récidive ganglionnaire dans l'aîne en septembre. Ablation des ganglions : 29 septembre 1906 (M. Patel).

Récidive rapide. Mort le 15 février 1907.

Durée après la première opération : onze mois.

OBSERVATION VII

(Due à l'obligeance de M. le docteur Tixier.)

Tumeur mélanique du pied.

V... Eugénie, 22 ans.

Début en septembre 1908, sur un nævus que la malade irrite par des grattages, puis excise elle-même avec des ciseaux.

A l'examen : bourgeon rougeâtre, indolore, insensible, saignant facilement. Il y a de volumineux ganglions dans l'aîne gauche et dans les deux aisselles.

Opération : 10 décembre 1908. Ablation large des ganglions dans le triangle de Scarpa et la fosse iliaque. Ablation large de la tumeur. La plaie est comblée par un lambeau pris sur la face interne du pied.

Mort en juin 1909, avec des signes de généralisation au système nerveux.

Durée après l'opération : six mois.

Durée totale : neuf mois.

OBSERVATION VIII

(Clinique de M. le professeur Jaboulay.)

Tumeur mélanique de la plante du pied.

R... Antoine, cultivateur, 74 ans.

Début en mars 1910, sans qu'un nævus ait été observé, malgré un examen soigneux. Ulcération en juillet : tumeur cratériforme incolore ; masse ganglionnaire inguinale volumineuse.

Opération en octobre : ablation de la tumeur, extirpation des ganglions. Récidive en janvier 1911, non opérée.

En mars 1911, le malade ne présente pas encore de signe net de généralisation. *Il est vivant un an après le début, cinq mois après l'opération.*

OBSERVATION IX

(Due à l'obligeance de M. le professeur Poncet.)

Tumeur mélanique du talon.

C... Emilie, 39 ans.

Un durillon du talon que la malade remarqua vers l'âge de 8 ans, devint exubérant il y a un an (1905) et fut le siège de douleurs.

En août 1906, on constate une tumeur du talon, non ulcérée. Petits ganglions dans l'aîne. Etat général bon.

Le 18 août 1906 : ablation de la tumeur. Ablation du calcanéum pour permettre la réunion cutanée. Suture du tendon d'Achille à la peau. Réunion par première intention.

Le 19 novembre 1906, la malade présente une récurrence ganglionnaire volumineuse. Généralisation rapide.

Mort le 13 janvier 1906, cinq mois après l'opération, environ un an et demi après le début.

OBSERVATION X

(Présentée par Ch.-L. Gauthier. *Lyon Médical*, 1904.)

Tumeur mélanique de la gaine des vaisseaux fémoraux.

Début : janvier 1902. Tumeur de la cuisse.

Opération : 1^{er} septembre 1903 : ablation avec ligature des vaisseaux fémoraux. Le malade sort guéri et reprend son métier de charbonnier.

Mort en mars 1905, dix-huit mois après l'opération.

OBSERVATION XI

(Clinique de M. le professeur Jaboulay.)

Tumeur mélanique du dos.

A..., 50 ans, cultivateur.

Dans l'enfance est apparue, dans la région de l'omoplate gauche, une tache noire étendue, ressemblant à un angiome.

Depuis sept mois (mai 1910), la tumeur augmente de volume, l'état général décline (amaigrissement de 5 kilos). La tumeur ressemble à un angiome. Certains points sont très durs. Ganglions dans les deux aisselles. Le foie déborde légèrement les fausses côtes.

En novembre 1910 : ablation incomplète de la tumeur. On ne touche pas aux ganglions (opération de forme). Réunion par première intention.

Depuis, le malade va bien, reprend son travail.

En avril 1911, le malade est revu parce que depuis quelques jours il perd ses forces et n'a plus d'appétit. Signes nets de généralisation hépatique et cutanée, cinq mois après l'opération.

OBSERVATION XII

(Service de M. le docteur Tixier. Observation présentée par M. Delore et Adler, *Lyon médical*, 1907.)

Tumeur mélanique de la face. — Tumeur intestinale de généralisation. — Invagination. — Résection intestinale.

B... Benoît, 68 ans, cultivateur.

Cancéroïde de la face. Opération de la tumeur par le médecin traitant en 1904.

Récidive ganglionnaire en novembre 1906. Ablation des ganglions angulo-maxillaires le 11 janvier 1907 (M. Tixier).

Le 2 avril 1907, le malade se présente avec des phénomènes d'obstruction intestinale datant de trois semaines (invagination). Opération (M. Deloré) : résection intestinale. Guérison opératoire. Mort dans le courant de 1908, quatre ans après la première opération.

OBSERVATION XIII

(Due à l'obligeance de M. le docteur Gangolphe.)

Tumeur mélanique de la plante du pied.

R... Pierre, 48 ans.

Début il y a douze ans, sur une talure ulcérée (1887).
Opérée le 20 février 1899.

Mort le 3 février 1902 (trois ans après l'opération).

OBSERVATION XIV

(Due à l'obligeance de M. le docteur Gangolphe.)

Tumeur mélanique de la plante du pied.

S... Sabine, 63 ans.

Opération : 17 août 1904.

Mort : 8 mars 1905 : huit mois après l'opération.

OBSERVATION XV

(Due à l'obligeance de M. le docteur Tixier.)

Tumeur mélanique de l'angle externe de l'œil.

P... Françoise.

La tumeur débute sur une croûte que la malade grattait et écorchait. Elle est du volume d'une pièce d'un franc. On perçoit un petit ganglion préauriculaire. Etat général bon.

La tumeur est enlevée par un chirurgien le 10 août 1906.

En septembre 1907, la malade revient avec une tumeur ganglionnaire préauriculaire en septembre 1907.

Le 19 septembre 1907, extirpation des ganglions.

Mort le 14 janvier 1909, deux ans et cinq mois après la première opération.

OBSERVATION XVI

(Clinique de M. le professeur Jaboulay.)

Tumeur mélanique pédiculée de l'épaule.

G... Hector, 67 ans, militaire retraité.

Le malade est porteur depuis l'enfance de taches pigmentées du dos.

En 1901, apparaît une tumeur noire à la région deltoïdienne. Elle est pédiculée. Un médecin lie le pédicule et la tumeur tombe.

Depuis, sont apparus divers nodules cutanés au voisinage, et des ganglions dans l'aisselle. Le malade est vu en mai 1903, avec des signes de généralisation cutanée et ganglionnaire.

Mort le 23 juillet 1903, deux ans après le début.

OBSERVATION XVII

(Clinique de M. le professeur Jaboulay.)

Tumeur mélanique du 3^e orteil.

Th... Jean, 35 ans, peintre-plâtrier.

En novembre 1903, une petite verrue noire apparaît à la face interne de la dernière phalange du 3^e orteil. La tumeur, d'abord indolore, augmenta rapidement de volume et devint douloureuse pendant la marche. Elle s'ulcéra et laissa écouler une sérosité noirâtre. Des cautérisations n'amènent aucune amélioration. En janvier 1904, le malade constate l'existence de ganglions dans l'aîne.

En mars 1904, le malade est vu pour la première fois : la tumeur de l'orteil est aplatie, noirâtre, suppure. Sa consistance est dure. Elle est mobile sur l'os. Ganglions dans l'aîne des deux côtés et dans les aisselles. Nombreux nævi disséminés sur tout le corps. Pas de signe de généralisation.

Le 12 mars 1904 : désarticulation du 3^e orteil.

La généralisation débute en août 1904.

Mort en mai 1905, dix-huit mois après le début, quatorze mois après l'opération.

OBSERVATION XVIII

(Due à l'obligeance de M. le professeur Poncet.)

Tumeur mélanique du dos.

M... Jean-B., 49 ans, cultivateur.

Début en juin 1891, sur un nævus du dos ulcéré à l'occasion d'un traumatisme. Un médecin l'enlève à la pâte de Canquoin : récurrence ganglionnaire dans les deux aisselles incisée deux fois par le médecin. Le malade se présente inopérable.

Mort le 17 mars 1893, deux ans après le début.

OBSERVATION XIX

(Due à l'obligeance de M. le docteur Bérard. Publiée par M. Mazet.
Lyon Médical, 1910.)

Tumeur mélanique du talon.

V... Antoine, 65 ans, cultivateur.

Début en mai 1906, par une excoriation du talon. La tumeur est excisée en 1906. En janvier 1909, récurrence à l'occasion d'une blessure par la chaussure. Adénite inguinale. Bon état général.

Le 20 octobre 1909, ablation large en tissu sain (M. Bérard).

En mars 1911, le malade reste guéri, dix-huit mois après l'opération.

OBSERVATION XX

(Due à l'obligeance de M. le docteur Gayet.)

Tumeur mélanique du talon.

F... Clémentine, 45 ans.

La tumeur débute en janvier 1909, sur une piqûre du talon par un clou de la chaussure. Une ulcération apparaît et s'étend, s'accompagne de douleurs irradiées vers la cuisse.

En juin 1909, la tumeur a la forme d'un bourgeon taillé à pic, rouge, saignant facilement, entouré par une collerette de peau. Pas de ganglions inguinaux ni poplités. Bon état général.

20 juillet 1909 : ablation simple de la tumeur.

Récidive ganglionnaire : ablation des ganglions le 10 janvier 1910.

Deuxième récidive ganglionnaire : aine et fosse iliaque. Opération le 23 décembre 1910.

En mars 1911, *un an et huit mois après la première opération, deux ans et deux mois après le début, la malade est bien portante*, ne présente aucun signe de récidive ni de généralisation.

OBSERVATION XXI

(Due à l'obligeance de M. le professeur Poncet.)

Tumeur mélanique de la plante du pied.

G... Mélanie, 71 ans, ménagère.

Début en 1901 : douleurs à la plante du pied pendant la marche; apparition d'une tache noire de la largeur d'une pièce de 5 francs. Pendant deux ans, la tumeur reste stationnaire. Depuis seize mois, les douleurs deviennent plus vives. La tache noire se surélève.

En mars 1905, large ulcération à bords taillés à pic et surélevés. Le fond de l'ulcère est suintant. Les bords présentent des taches noirâtres.

Tout autour de la tumeur, il y a une zone inflammatoire semée de petits nodules noirs. Œdème du membre inférieur. Ganglions dans l'aine correspondante.

1^{er} avril 1905 : amputation de jambe au lieu d'élection (M. Delore). Deux mois après : récidive dans le moignon.

Mort le 11 août 1905, quatre mois après l'opération. Durée totale : quatre ans et demi.

OBSERVATION XXII

(Due à l'obligeance de M. le professeur Poncet.)

Tumeur mélanique de la cuisse.

M... Joseph, 78 ans, cultivateur.

En mars 1899, le malade constate à la cuisse la présence

d'une tumeur qui est prise pour un abcès et incisée par un médecin. Depuis, la tumeur bourgeonne, saigne. Des ganglions sont apparus dans l'aîne.

Le 12 mai 1900, opération de la tumeur. On ne touche pas aux ganglions.

Mort en novembre 1900, six mois après l'opération, un an et huit mois après le début.

OBSERVATION XXIII

(Due à l'obligeance de M. le professeur Poncet.)

Tumeur mélanique du gros orteil.

B... Franoise, 77 ans.

En 1900, la malade souffre d'un ongle incarné pour lequel elle subit une opération en juillet 1900.

Deux mois après, une tumeur apparaît à cette place et s'ulcère en janvier 1901. Une tumeur noire du volume d'une noisette siège près d'elle, sur la face dorsale de l'orteil. Pas de ganglions.

Le 27 mars 1901, désarticulation de la première phalange (lambeau plantaire).

Mort le 25 juillet 1904, trois ans et quatre mois après l'opération.

OBSERVATION XXIV

(Due à l'obligeance de M. le professeur Poncet.)

Tumeur mélanique de la face.

F... Antoinette, 79 ans.

Un nævus apparut dans l'enfance à la région sous-orbitaire. Longtemps il resta gros comme un pois, puis grossit peu à peu et devint le siège de suintements hémorragiques.

Il y a six mois (septembre 1898) un petit bouton rouge survint sur la plaque nævique. Il s'ulcéra, une croûte lui succéda et tomba; puis un autre bouton plus volumineux apparut, devint le siège d'hémorragies abondantes.

La tumeur est arrondie, du volume d'une amande. Ablation de la tumeur le 11 mars 1899.

Mort le 26 novembre 1902, trois ans et huit mois après l'opération.

OBSERVATION XXV

(Due à l'obligeance de M. le docteur Tixier.)

Tumeur mélanique de la jambe.

S... Joséphine, 57 ans. Début en novembre 1908 (nævus de la face externe de la jambe irrité par le frottement de la bottine) : tumeur de la jambe, un ganglion dans l'aîne.

Le 15 janvier 1909, ablation de la tumeur et ablation des ganglions.

La malade donne de ses nouvelles le 30 janvier 1911. *Elle est bien portante deux ans après l'opération.*

OBSERVATION XXVI

(Due à l'obligeance de M. le docteur Tixier.)

Tumeur mélanique du dos.

G... A., 25 ans.

Début novembre 1905 : tumeur de la région lombaire. Ganglions dans l'aisselle droite.

11 novembre 1906, ablation de la tumeur.

Mort le 28 mars 1907. Durée après l'opération : quatre mois et demi. Durée totale : un an et demi environ.

OBSERVATION XXVII

(Clinique de M. le professeur Jaboulay.)

Tumeur mélanique de la joue.

M... Benoîte, 59 ans.

Nævus pigmenté enlevé il y a trente-deux ans. Quatre ans après : récurrence et ablation. Depuis un an (1897), à la même place, récurrence à l'occasion d'une chute.

En février 1898, elle est du volume d'un œuf de pigeon.
Ablation large, 2 février 1898.

Mort le 31 août 1909.

Durée après l'opération : onze ans.

OBSERVATION XXVIII

(Due à l'obligeance de M. le docteur Villard.)

Tumeur mélanique de la fosse nasale gauche.

N... Jean-Pierre, 80 ans.

Début dans la fosse nasale à la face interne de l'aile du nez.

Première opération (M. le professeur Jaboulay) en février 1906.

Deuxième opération pour récurrence en mai 1906.

Troisième opération pour récurrence en octobre 1906 : incision dans le pli nasogénien. L'aile du nez est rabattue. On découvre la tumeur, qui paraît implantée sur le plancher de la fosse nasale.

Le 20 décembre 1906, il y a des signes de récurrence.

Mort en octobre 1907 : un an et demi après la première opération.

OBSERVATION XXIX

(Due à l'obligeance de M. le docteur Vallas.)

Tumeur mélanique de la cuisse.

D... Jean-Pierre, 57 ans, forgeron.

Début en août 1900. Tumeur au niveau de l'arcade crurale.

2 avril 1901, opération.

En septembre, signes de généralisation.

Mort le 10 novembre 1901, huit mois après l'opération, quinze mois après le début.

OBSERVATION XXX

(Clinique de M. le professeur Jaboulay.)

Tumeur mélanique de l'omoplate.

D... Jean-Marie, 44 ans, cultivateur.

Début en août 1904, sur un nævus irrité. Tout autour de la tumeur, nombreuses taches pigmentées; ganglions axillaires des deux côtés. Amaigrissement de 10 kilos. Début de généralisation en mai 1905.

Mort le 9 juillet 1905 (non opéré), onze mois après le début.

OBSERVATION XXXI

(Clinique de M. le professeur Jaboulay.)

Tumeur mélanique du dos.

G... Jean, 59 ans.

Première opération en 1906 : ablation de la tumeur (on ne perçoit pas de ganglions). Récidive dans les ganglions de l'aisselle.

Deuxième opération, 12 mars 1907.

Mort le 10 juin 1907.

OBSERVATION XXXII

(Clinique de M. le professeur Jaboulay.)

Tumeur mélanique du talon.

M... Louis, 48 ans.

Opération, 8 février 1904.

Récidive, 2 septembre 1904, dans les ganglions de l'aîne.

Mort le 12 février 1905 : un an après l'opération.

OBSERVATION XXXIII

(Due à l'obligeance de M. le docteur Patel.)

Tumeur mélanique de la région parotidienne.

Ch...

En 1092, une petite tumeur mélanique de la région parotidienne est enlevée par un médecin.

En 1904, récurrence dans les ganglions sous-maxillaires. Aucun signe de généralisation.

Radiothérapie, puis ablation le 26 septembre 1904.

Récurrence dans les ganglions carotidiens en janvier 1905.

Mort le 19 mars 1907, cinq ans après la première opération, avec signes de généralisation mélanique. La mort fut le fait d'une péritonite par perforation attribuée par un chirurgien à des métastases intestinales.

OBSERVATION XXXIV

(Clinique de M. le professeur Jaboulay.)

Tumeur mélanique du menton.

M... Jean-Louis, 65 ans, cultivateur.

Ablation, 23 décembre 1905.

Mort en 1906.

OBSERVATION XXXV

(Clinique de M. le professeur Jaboulay.)

Tumeur mélanique de la région deltoïdienne.

Ch... Jean, 62 ans.

Le malade est porteur d'une tache mélanique de la région deltoïdienne, depuis de longues années. Cette tumeur est restée identique, du volume d'un pois, mais des ganglions sont apparus depuis deux mois dans les aisselles et le creux sus-claviculaire.

Opération locale, 9 novembre 1903.

Mort en juin 1904, huit mois après l'opération.

OBSERVATION XXXVI

(Due à l'obligeance de M. le professeur agrégé Villard.)

Tumeur mélanique du pouce droit.

Ch... Benoît.

Traumatisme du pouce droit il y a dix ans; l'ongle repousse de façon anormale. Depuis deux ans (1903), une tumeur est apparue à ce siège. Gros ganglions dans l'aiselle et dans les creux sus-claviculaires. Tumeur bénigne de la parotide.

Désarticulation du pouce, 27 décembre 1905.

La tumeur est franchement mélanique. La tête de la 2^e phalange est envahie.

Mort le 15 avril 1907. Survie après l'opération : un an et quatre mois. Durée totale : environ quatre ans.

OBSERVATION XXXVII

(Clinique de M. le professeur Jaboulay.)

Tumeur mélanique du front.

B... Célestine, 32 ans, cultivatrice.

Début en octobre 1907. Un mélanome était survenu dans l'enfance à l'occasion et au siège d'une piqûre d'épine. Une écorchure de cette tumeur (en 1907) provoque une augmentation de volume rapide.

En janvier 1908 : cautérisations, applications de topiques qui font disparaître la tumeur, mais des ganglions parotidiens, sous-maxillaires, axillaires apparaissent.

Opération : 2 avril 1908.

Mort le 22 août 1908, dix mois après le début, cinq mois après l'opération.

OBSERVATION XXXVIII

(Due à l'obligeance de M. le docteur Gangolphe.)

Tumeur mélanique du talon.

G... Jean-Pierre, facteur

Début en 1901. Trois récidives à la suite de cautérisations; quatrième récidive : excision; cinquième récidive, deux mois après, locale et ganglionnaire : opération large avec résection anaplastique du calcanéum (novembre 1905).

Mort le 16 juillet 1906. Durée depuis le début : cinq ans.

OBSERVATION XXXIX

(Due à l'obligeance de M. le docteur Vallas.)

Tumeur mélanique du dos.

Ch..., employé à Jonage.

Opération large, 26 novembre 1898. Six mois après, récidive locale; deuxième opération, récidive rapide. Tous les lymphatiques de la région semblent injectés en violet.

Mort en mai-juillet (?) 1899, environ six mois après la première opération.

OBSERVATION XL

(Clinique de M. le professeur Jaboulay.)

Tumeur mélanique du doigt.

M... Jérôme, 72 ans, Albigny.

Après trois opérations locales, le malade revient avec une récidive ganglionnaire dans l'aisselle.

Opération, 24 septembre 1906 : ablation des ganglions aussi complète que possible, avec résection des pectoraux et de la veine axillaire qui adhère à la masse ganglionnaire.

Mort le 11 avril 1907. Durée après la quatrième opération : sept mois.

OBSERVATION XLI

(Service de M. le docteur Durand. Due à l'obligeance de M. le docteur Laroyenne.)

Tumeur mélanique du gros orteil.

D..., 55 ans, mécanicien.

En 1908, une pièce de fonte tombe sur l'orteil. L'ongle tombe et repousse, mais à ce moment apparaît au bord interne du sillon unguéal une tumeur noirâtre, qui fut cautérisée par un médecin. Récidive rapide. Tumeur de l'orteil; grosse masse ganglionnaire dans l'aîne. Pas de signes de généralisation.

22 juillet 1911 : ablation large des ganglions et désarticulation de l'orteil.

La généralisation débute six mois après.

Mort le 24 avril 1911, neuf mois après l'opération, trois ans après le début.

OBSERVATION XLII

(Due à l'obligeance de M. le docteur Nové-Josserand.)

Tumeur mélanique du pied.

C... Jean, 14 ans.

Depuis cinq mois, apparition (octobre 1908) d'un nodule au niveau de la tête du 5^e métatarsien; il grossit progressivement. Ce nodule, qui ne présente aucune coloration, est pris pour une exostose. Depuis quelque temps, au frottement de la chaussure, il augmente de volume.

A l'entrée : tumeur du volume d'une noix, adhère au squelette, elle est mobile sous les téguments. Sa consistance dure, cartilagineuse, éveille l'idée d'exostose. Depuis deux mois, apparition dans l'aîne d'une tumeur ganglionnaire et le long de la jambe de quelques nodules cutanés.

Intervention : 10 février 1909. La tumeur est enlevée largement avec résection des 4^e et 5^e métatarsiens. Les nodules cutanés de la jambe sont enlevés largement. Les ganglions de l'aîne sont enlevés. Ils sont noirâtres et à la coupe laissent échapper un liquide foncé. La tumeur du pied n'est pas colorée. (Diag. hist. : épithélioma mélanique.)

La récidive fut rapide avec semis de nodules noirs le long du membre, adénite mélanique dans les deux aînes.

Mort de généralisation en juillet 1909, six mois après l'opération.

OBSERVATION XLIII

(Due à l'obligeance de M. le docteur Albertin.)

Tumeur mélanique du sein. — Ablation large de la tumeur et des ganglions. — Généralisation cutanée.

C... Louise, 43 ans, piqueuse de bottines.

Antécédents personnels : 3 enfants, dont le dernier a 21 ans. Celui-ci seul a été allaité par la mère. Pas d'antécédent local inflammatoire du côté du sein.

Début il y a un an et demi : apparition d'une adénite axillaire.

A l'entrée : une tumeur du volume d'une orange occupe la base de l'aisselle. Un autre paquet ganglionnaire est situé sous le grand pectoral. Pas d'écoulement par le mamelon. On sent, au niveau du sein gauche, deux nodules qui ne font pas corps avec la glande. Etat général excellent.

9 mai 1909 : ablation large du sein et extirpation des ganglions (Halstedt).

En décembre 1909, apparition de quelques nodules cutanés : ablation le 6 décembre.

Mort en juillet 1910, quatorze mois après la première opération, trois ans après le début.

CONCLUSIONS

Le cancer mélanique de la peau est caractérisé par l'apparition d'une tumeur de coloration noire, au moins en partie, susceptible de s'étendre sur place, d'infecter les ganglions et de se généraliser à tout l'organisme sous forme de nodules métastatiques pigmentés ou non.

I. L'ÉTILOGIE est caractérisée par plusieurs faits :

a) La tumeur se développe souvent sur un *nævus* congénital ou sur une tache mélanique occasionnée par une inflammation ou un traumatisme.

b) Il est fréquent aussi que le développement de la tumeur ait une origine nettement traumatique ou inflammatoire et ne soit précédé d'aucune tache pigmentée.

II. L'ÉVOLUTION CLINIQUE comprend plusieurs phases :

a) Le *nævus* ou la tache mélanique reste stationnaire longtemps, plusieurs années avant de dégénérer.

b) La transformation maligne est annoncée par :

1° Des signes fonctionnels : prurit, douleurs;

2° L'augmentation de volume de la tumeur. Cependant ce dernier symptôme peut manquer et on peut voir un *nævus* d'apparence banal se comporter, cliniquement, comme un cancer, s'accompagner d'une adénopathie mélanique, et donner lieu à une généralisation.

c) La tumeur constituée est de coloration noire. Cette coloration est souvent partielle ou peu apparente, ce qui augmente les difficultés du diagnostic. En présence d'une tumeur cutanée on doit toujours soupçonner la nature mélanique, surtout lorsque la tumeur siège aux orteils, au talon ou à la plante du pied; ce sont là des lieux d'élection de ces tumeurs, ce sont aussi les points où le diagnostic est le plus difficile, car la coloration noire n'est pas évidente.

d) La tumeur mélanique s'entoure en général de satellites.

e) L'infection ganglionnaire est la règle; elle est précoce; l'adénopathie est parfois très volumineuse, reliée à la tumeur primitive par une traînée noire de lymphangite.

III. LA GÉNÉRALISATION est l'aboutissant fatal de ces tumeurs. Elle se fait par voie lymphatique et surtout par voie sanguine. Elle est susceptible d'envahir tous les organes sous forme d'infiltration mélanique diffuse ou de nodules métastatiques.

IV. LA NATURE de la mélanose est encore mal connue :

Ses caractères anatomiques la rapprochent du cancer ordinaire de la peau, dont elle ne diffère que par la coloration due à la présence de grains mélaniques. La distinction en sarcomes et épithéliomes ne possède aucune importance clinique.

Les recherches chimiques ont donné des résultats contradictoires.

L'étude de la mélanose du cheval n'éclaire pas la pathologie de la mélanose de l'homme.

Trois théories sont en présence pour interpréter la nature de la mélanose :

a) *La théorie hémalogène* fait dériver du sang la matière colorante; les tumeurs mélaniques ne diffèrent du cancer ordinaire que par leur pigment.

b) *La théorie cellulaire* attribue la formation du pigment à une activité métabolique de la cellule qui fabriquerait le pigment aux dépens des substances protéiques, sous l'influence d'un ferment.

c) *La nature infectieuse ou parasitaire* nous paraît plus probable. Peut-être le pigment lui-même peut-il être considéré comme l'agent parasitaire, ainsi que l'admet M. le professeur Jaboulay. Il se présente toujours, sur les frot-tis ou sur les coupes avec des caractères morphologiques identiques : grains de pigment disséminés dans la cellule néoplasique ou réunis en une sorte de masse sarcodique analogue à celle des myxosporidies ou des microspori-dies. Les caractères anatomiques et cliniques de la mélanose la rapprochent de la pébrine du ver à soie.

V. LE PRONOSTIC d'une tumeur mélanique abandonnée à son évolution est fatalement mortel à une échéance moyenne de *dix-huit mois*.

Une intervention chirurgicale précoce peut prolonger un peu l'évolution de la maladie dont la durée moyenne est alors de *trente-quatre mois* avec une survie post-opé-ratoire de *vingt-sept mois*.

VI. L'intervention chirurgicale est indiquée à la phase d'évolution locale de la tumeur, lorsque l'infection n'a pas dépassé le premier relai ganglionnaire.

Elle est contre-indiquée quand il existe, loin de la tumeur, sur le membre malade, des nodules cutanés disséminés, quand les ganglions non régionaux sont envahis, quand des signes de généralisation sont apparus (nodules cutanés, augmentation de volume du foie, coloration noire des urines).

VII. L'opération devra être précoce. Elle comprendra deux temps :

1° Recherche systématique et extirpation des ganglions;

2° Ablation très large de la tumeur.

Ceci basé sur la fréquence des récidives uniquement *ganglionnaires* qui suivent l'ablation simple de la tumeur, sur la rareté relative des récidives précoces et la plus grande fréquence des longues survies dans les opérations où la recherche systématique des ganglions fut faite.

La radiothérapie peut donner des résultats favorables.

La thérapeutique palliative devra être tentée comme adjuvant du traitement chirurgical. Il faut mettre en première ligne la quinine et l'arsenic. Dans quelques cas, on sera autorisé à tenter une sérothérapie ou des injections de cultures microbiennes.

VU :

Pour le Doyen,
L'Assesseur :

J. COURMONT.

VU :

Le Président de la Thèse,
JABOULAY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 5 avril 1911.

Pour le Recteur et par délégation :

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,
E. DEPÉRET.

BIBLIOGRAPHIE

- ABEL. — Bemerkungen ueber die tierischen Melanine und das Haemosiderin. *Virchow's Archiv.*, Bd 120, 1890, p. 204.
- ABEL et DAVIS. — *The Journ. of the exper M.*, I, n° 3, p. 361.
- ABESSER. — Ueber die Herkunft. u. Bedeutung der in der Sog. nævi der Haut vorkomm. Zellhaufen. *Virchow's Archiv.*, Bd. 166, 1901.
- ACHARD. — In HANOT et GILBERT.
- ACTON. — H.-W. Melanotic Sarcoma. *Middelsex Hosp. J. London*, 1905, IX, 51-67, 2 pl.
- ADLER. — Sarcome mélan. de l'intestin grêle ayant déterminé une invagination intestinale. *Lyon méd.*, 1907, II, p. 227.
- AEBY. — Die Herkunft des Pigments in Epitheliums. *Med. Centralbl.*, n° 16, 1885.
- AHLFELD. .. *Lehrbuch. der Geburtshülfe.* Leipzig, 1898.
- AIEVOLI. — Sui tumori melanici partenti da nei in rapporto all' evoluzione dell' mesenchyma e dell' angioblasto (mélanomesenchimome). *Morgagni*, Milano, 1906, XLVIII, 673-695.
- Le Studio dei melanosarcomi da qualche novo punto di vista. *Incurabili Napoli*, 1907, XXII, 3, 8.
- ALBARRAN. — Les tumeurs de la vessie, 1892.
- ALBERS. — *Journal complémentaire des sciences médicales*, t. XXXIX, 1831, p. 338.
- ALBERTIN. — Tumeur mélanique du sein. *Lyon médical*, 1910.
- ALIBERT. — *Nosologie naturelle* (1817, pp. 541-550). Paris, 1838.
- *Monographie des Dermatoses.* Paris 1832.
- ALLEN. — Melanoid tumors of urany organs. *Austral. Ms. Melbourne*, 1880, ns. II, 507.
- ALSBERG. — *The Journal of the Med. Assoc.*, t. LV, n° 4, 23 juillet 1910, pp. 340-342.
- ALTMANN. — Einige Fælle von melanose, 1885.

- AMANN. — Primæres Melano. s. of ovarium. *Gyn. Ges in Munchen*, 1902.
- AMEUILLE. — *Biologie médicale*, 1910.
- AMICIS (De). — *Il Morgagni*, Napoli, 1882-1883.
- ANDERSON. — V. FRICK et HALLE. *J. of the Amer. med. Ass.* Chicago, 1906, p. 1911.
- ANDRAL. — *Traité d'anat. path.*, 1829, t. I, p. 446.
- AUDRADAS. — *Rev. de med. y Chir. prakt.* Madrid, 1882, pp. 410-413.
- ANDREWS. — Primary melanotic sarcoma of Ovary. *Tr. Obst. Soc. London*, 1901. *Lancet*.
- Philad. med. and Surg. Report., XXVII, 1872.
- ANGELOT. — Sarc. mél. généralisé. *Bull. Soc. Anat.*, 1872.
- ARNOTT. — *Tr. Path. Soc. Lond.*, 1868-69, p. 322.
- ASCH. — De melanos. *Vratislavia*, 1847.
- AUGAGNEUR. — De la disparition spontanée de certains néoplasmes. *Lyon Méd.*, 1881.
- AUCER et WORTHINGTON. — Mélanomes. Paris, 1866.
- BAB. — Ueber Melanosarkom ovarii. *Arch. f. Gyn.* Bd LXXIX. h. 1.
- BACALOGLU et BOSVIEUX. — *Bull. Soc. anat.* Paris, 1899.
- BAILLY. — Tumeur mélanique de la vulve. *Gaz. hebdom.*, 1868, p. 741.
- BALFOUR-MARSHALL. — A case of m. s. of the Clitoris. *Glasgow med. J.*, 1898, p. 498.
- BALL. — Melanotic sarcoma of the rectum. *Brit. med. J.*, 1885, II, p. 693.
- BALL J.-B. — A case of melan. sarc. of the soft palate. *West London med. J.*, 1904, IX, p. 207.
- BARD. — De la nature parasitaire de la mélanose. *Lyon Méd.*, 1885, n° 12, p. 407.
- BARETTE. — M. s. du pied. Généralisation. Tumeur cérébrale de même nature. *Union méd.*, 1880, p. 583.
- BARK A. — Ueber multiple Melanome der Haut. *I. D. Freiburg*, 1895.
- BARNER. — Ueber m. s. der Rectums. *I. D. Wurtzburg*, 1889.
- BARTH. — *Bull. de l'Acad. de méd.*, XXXV, 1870.
- BARWELL. — *Med. Times and Gaz.* Lond., 1880, I, 371.
- BASILE. — Sulla composizione e origine dei pigmenti nei melanosarcomi. *Tommasi*, Napoli, 1905-1906, I, 746-748.

- BASSO. — Sul sarcoma melanotico dell' ovaio. *La Gynecologia*, 1908, n° 9.
- BATTLE. — *Brith. med. J. Lond.*, 1904, II, 1372.
- BAUER. — Ueber endotheliale Hautwartzen u. ihre Beziehungen zum Sarkom. *Virchows Archiv*. Bd 142.
- BAUR. — Fall von prim. m. der Oesophagus. *Arbeiten aus dem path. Inst. z. Tübingen*, 1905, Bd V, h. 2.
- BÉCHAUX. — Du sarcome mélanique. Th. de Paris, 1908-1909.
- BECK et KROMPECHER. — Die feine Architektur der primären Hautcarcinomen, 1903.
- BÉHIER. — M. s. du cerveau. *Arch. gén. de méd.*, 1838, t. III, p. 286.
- BEHREND. — Dei Fælle von Geschwulsten der Clitoris. *I. D. Berlin*, 1874.
- BELIN. — *France med.*, 1887.
- BENDZ. — Einige Beobacht. über melanose. *Gräfs. u. Walther J.*, Bd 23, heft 1, 2, 3, 4.
- BENNETT. — *Edimb. Monthley. J.*, 1851.
- BENZLER. — Die nævi als Ursprungstatten melanotischer Geschwülste. *I. D.*, 1880 et *Berl. Kl. Wochensch.*, 1880.
- BERDEZ et NENCKI. — Ueber die Farbstoffe der melanotischen sarkome. *Arch. f. exp. Pharm. u. Path.* Bd 20, p. 346.
- BEREND. — Ueber Melanosis. *Wochensch. f. d. ges Heilkunde*, Berlin, 1849.
- BERGER. — S. m. primitif des ganglions cervicaux. *Sem. med.*, 1897, p. 264.
- *Bull. de la Soc. de chir. de Paris*, t. XXIII, p. 526, 1897.
- Thèse de Dufayl, 1882.
- BERGERON. — *France méd.*, 1875.
- BERTRAND. — Le bleuissement et le noircissement des champignons. *C. R. Soc. de Biol.*, 1898.
- Recherches sur la mélanogénèse. *Ann. Institut Pasteur*, 1908, p. 381.
- BEURMANN (De). — Mélanose de la face: *Bull. Soc. Anat. P.*, 1875.
- BIERBAUM E. — Ueber das Vorkommen u. die Verbreitung der mel. Carcinoms. *I. D. Münster*, 1896.
- BIETT et BÉHIER. — Diathèse mélanique. *Arch. g. de m.*, 1838.
- BILLROTH. — *Handb. der Allgem. Chir.*, Berlin, 1866.
- Chirurgische Erfahrungen. *Arch. f. Klin. ch.*, 1869, X, p. 860.
- *Chir. Klinik. Wien.*, 1871-1876.

- BINET. — Cancer mélanique du pouce. *Bull. Soc. anat.*, 1855.
— C. mél. entre le quatrième et le cinquième orteil. *Bull. Soc. anat.*, 1858.
- BIRD (Golding). — *Lancet*, 1885, vol. I, p. 520 (pénis).
- BIRCKETT. — *Med. Times and Gaz.*, 1854.
— *Lancet*, 1861, I, 263.
- BIRNBACHER. — Ueber die Pigmentierung melanotischer Sarkome. *Centralbl. f. prakt. Augenh.* Leipzig, 1884, VIII, pp. 38-43.
- BIRSCH-HIRSCHFELD. — *Pathol. anat.*, 1894, Bd II, s. 192.
- BIZARD et POMMAY. — Sarcome mélanique et mélanose. Paris, 1891.
- BLASIUS. — Cas remarquables de m. *Arch. gén. de m.*, 1838, t. II, p. 338.
- BLOCH. — Ueber ein prim. melan. Endotheliom. der Leber. *Arch. d. Heilkunde*, XVI, 1875, s. 412.
- BLOT. — *Bull. Soc. anat.* Paris, 1846.
- BLUMER G. — Generalized mel. sarc. *John Hopkins hosp. Bull. Baltimore*, 1896.
- BLUMKE. — I. D. Halle, 1891.
- BOLDT. — Primary melanot. s. of the post-vaginal wall. *Amer. J. of obst. New-York*, 1906, p. 550.
- BOLZE. — Zur Harnuntersuchung bei Pigmentkrebs. *Vierteljahr. schr. f. d. prakt. Heilk.* Prague, 1860, LXVI.
- BOND. — Melanosis. *Tr. Coll. Phy. Philad.*, 1863, III, p. 204.
- BONNET P. — Cancer pigmenté vert. *Lyon méd.*, 1910.
— Tumeur mélanique sous-pectorale. *Lyon méd.*, 1910.
- BONNET et CHALIER. — Mélanose généralisée à point de départ ano-rectal. Soc. nat. de méd., 5 février 1911; *Lyon méd.*, 1911.
- BONNET P. et FRANCILLON. — Mélanose généralisée. Soc. méd. des hôp., 6 février 1911, et *Lyon méd.*, 1911.
— Tumeur mélanique du gros orteil. Soc. nat. de méd. de Lyon, 1^{er} mai 1911.
- BORREL. — Parasitisme et tumeurs. Rapport présenté à la deuxième conférence internationale pour l'étude du cancer. *Ann. Institut Pasteur*, 1910, p. 778.
- BORST. — Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden, 1902.
- BOULAY. — Du pronostic des tumeurs mélaniques. *Arch. gén. de méd.*, 1888, VII^e série, t. XX, p. 157.

- BOULAY. — Melanos. cut., général. rapide. *Bull. Soc. anat. Paris*, Paris, 1887.
- *Brit. med. J.*, 1894 (rectum).
- BOUSQUET. — C. m. de la conjonctive. Opération. Récidive. Mélanose généralisée. *Bull. Soc. anat.*, 1876.
- BOYLAND. — *Med. and Surg. Rep.*, 1876, XXXIV, 424 (rectum).
- BRACKMANN. — Zur Kasuistik der Sarkome des Rectums. *I. D. Erlangen*, 1903.
- BRAMWELL. — *Atlas of Cl. med. fol.* Edimbourg, 1891, I, pp. 79-82.
- BRANDL et PFEIFFER. — Beitrag. J. Kenntniss des Farbstoffes melanotischer Sarkome. *Zeitsch. f. Biol.* Bd XXVI, 1890.
- BRAULT A. — Sur les pigmentations pathologiques. *Bull. Soc. anat. path.*, 1895.
- BREDIN J.-N. — *Lancet*. London, 1887, I, 367.
- BRESCHET. — *Journ. de physiologie de Magendie*, 1821.
- BREUER. — Ueber prim. Melanosarkom des Rectums. *I. D. Freiburg*, 1893.
- BRICOUT M.-C. — Sarc. mélanique du foie second... *Bull. Soc. anat.*, 1910.
- BRIN et PAPIN. — M. s. du ponce. *Bull. Soc. anat. path.*, 1902.
- BROCA. — *Traité des tumeurs*, 1862, t. I, p. 208.
- Tumeur m. de la racine du nez. *J. de méd. et ch. pr.*, 1877.
- *Soc. de Biol.*, 1858.
- *Bull. Soc. anat.*, 1850, p. 35.
- BROCQ L. — *Dermatologie pratique*.
- BROECKAERT. — Sarc. mélanique du voile du palais. *Soc. belge d'otol. et laryngol.*, juin 1899, n° 28.
- BROWICZ T. — *Bull. nat. de l'Acad. des sciences de Cracovie*, 1898.
- BRYANT. — Case of m. Carc. of Kidney, following injury. *Tr. Vermont, m. Soc.*, 1878.
- Melanotic tumour developed in a mole. *Tr. Path. Soc. Lond.*, 1863, p. 246.
- BULKLEY DUNKAN. — *Boston m. a Surg. J.*, 1880.
- BURCKHARDT. — *Bruns Beitræge z. Chir.*, 1902, Bd XXXVI, 68; obs. 70 et 71.
- BURNET. — Prim. melanos. of liver. *Tr. Path. Soc. Lond.*, 1885, XXXVI, 252.
- BURNS H. — *Lancet*, 13 nov. 1909.
- BUSCH. — *Berl. Klin. Wochenschr.*, 1880, n° 16.

- CALVERT J. et T. PIGG STRANGEWAYS. — *Tr. Path. Soc. Lond.*, 1897-1898, XLIX, p. 297.
- CALMELS. — Thèse de Montpellier, 1909-1910 (pénis, sein).
- CAMPANA. — C. m. généralisé. *B. S. anat.*, Paris, 1857.
- CARBONE. — Contributio alla conoscenza chimica dei Pigmenti dei m. s. *Giorn. d. R. acad. med. di Torino*, 1890.
- CARBONE D. — Un nuovo método per la ricerca della tirosina nelle urine. Nota preventiva. *Gazz. intern. di med.*, 1907.
- CARNOT P. — Injections de pigments. *Soc. de Biol.*, 1896, p. 1009.
- Le mécanisme de la pigmentation. *Bull. sc. de Fr.*, 1897.
- Maladies des gl. saliv. et du pancréas. *Nouveau traité de méd. de Brouardel-Gilbert*, 1908.
- CARRY. — *Lyon méd.*, 1876.
- CARSWELL. — *Pathol. anat.*, Lond., 1833, art.: *Melanoma*.
- CASAMAYOR. — *J. hebdom. de méd.*, Paris, 1830, t. VII, p. 213.
- CASPARY. — Congrès internat. de Berlin, août 1890. *Anal. der Arch. f. Derm.*, 1891.
- CASTEL (Du). — Un cas de sarcome anal. *Ann. de dermat. et s.*, 1895.
- CAUBET. — S. m. de la plante du pied. *Bull. Soc. anat.*, 1903, p. 135.
- CAUCHOIS. — *Bull. Soc. anat.*, 1872.
- CAVAGNIS. — Sarcoma parvocell. mult. per la max. parto melanotica dell' Encefalo, del middolospinale a dell pia meninge. *Revista Veneta d. sc. med.*, 1884.
- CAYLEY A. et H.-H. CRUCKNELL. — *Tr. path. Soc. Lond.*, 1864, XV, p. 249.
- CAZENAVE. — *Dict. de méd. en 30 vol.*, 1839. Art. *Mélanose*, t. XIX.
- CERALE. — Essai sur la mélanose vraie. Thèse Montpellier, 1880.
- CESTAN. — *Echo médical de Toulouse*, 1901, 2^e s., XV, 22-23 (rectum).
- CHALIER A. — Sarcome mélanique primitif du rectum. *Lyon méd.*, 22 janvier 1911.
- CHAPELLE F. — De l'influence du traumatisme sur la pathogénie et l'évolution des tumeurs oculaires. Thèse de Paris, 1906.
- CHARIDIMOS-RISOS. — Contrib. à l'étude du s. m. du pied. *Lyon*, 1898-1899.
- CHIARI. — *A. d. Kk. Gesell. d. Aerzte in Wien*, 1888.
- CHITTENDEN et ALBRO. — *Amer. J. of Phys.*, II, p. 291.
- CHOMEL. — *Nouveau journal de méd.*, t. III. Paris, 1818.
- CIECHOWSKI. — *Gazeta Lekarska*, t. XXX, n° 41, 8 octobre 1910, analysé dans *J. de Chir.*, 1911.

- CITELLI. — M.-s. de la région ethmoïdale. X^e Congrès de la Soc. int. de laryng., otol. Milan, septembre 1906.
- . Un cas de m.-s. de la muqueuse nasale. *Arch. intern. de laryngol.*, XXIII, 1907, 773.
- CIVIALE. — Traité pratique des maladies du testicule, 1857, pages 405 et 609.
- CLADO. — Traité des tumeurs de la vessie, 1895.
- CLAISSE et DARTIGUES. — *Bull. Soc. anat. Paris*, 1899.
- CLARK A. — Disseminated melanosis... *Tr. Path. Soc. Lond.*, 1871-1872.
- CLAUZEL. — Diagnostic des t. mél. génér. tiré de l'examen du sang, des urines et des crachats. Thèse Paris, 1874.
- CLAVEL M. — Contribution à l'étude de la sarcomatose ano-rectale primitive. Thèse de Montpellier, 1907-1908, n^o 9.
- CLEMDINUNG. — *Tr. Path. Soc. Lond.*, 1846-1848.
- M' CLINTOCK A.-H. — Melan. of the Peritoneum. *Proc. Path. Soc. Dublin*, 1852.
- COATZ. — *Glasgow med. J.*, 1885.
- COHN. — *Deutsche med. Wochschr.*, 1907, p. 1194.
- *Atti del IX Congresso della Soc. ital. di otorinol.*, p. 48.
- COLLIS M.-H. — *Dublin. q. s. m. Sc.*, 1863, XXXV, 241.
- COOTE Holmes. — *Lancet*, 1846, II, p. 122.
- COLQUHOUN A. — Case of mel. cancer of foot. *Austral. m. J. Melbourne*, 1879.
- CORNIL. — *Bull. Soc. anat. Paris*, 1893.
- CORNIL et RANVIER. — *Manuel d'histologie path.*
- CORNIL et TRASBOT. — De la mélanose. *Mémoires de l'Acad. de méd.*, 1867, XXVIII.
- COURMONT. — S. mél. du sein. *Lyon méd.*, 1893.
- COZZOLINO. — Melanosarkom der Nasenschleimhaut... *Arch. f. Laryngol.*, 1904-1905, p. 77.
- CRAMER A. — *Nederlandsch. Lancet*, 1849-1850.
- CRAMPTON. — Case of melanosis. *Dublin med. Tr.*, 1830.
- CROCQ. — *Presse méd.*, 1862.
- CRUCKNELL. — Melanoïd disease of liver u. Suprarenal. caps. *Tr. path. Soc. Lond.*, 1864, XV, 249.
- CRUVEILHIER. — *Bull. Soc. anat. Paris*, 1833.
- *Anat.-path. du corps humain*, 1829.

- CULLEN et CARSWELL. — *Medicochirurgical Review*, by James Johnson. London, n° 3, janvier 1825, V, VI.
- CURLING.
- DAINVILLE François. — Tumeur mélanique du rectum. *Bull. Soc. anat. Paris*, 1904, p. 39; *Bull. Soc. anat. Paris*, 1908, p. 380.
- DALLMANN. — Melanom der ausseren Gehörganges. *Archiv. f. Ohrenheilk*, LXX, 1906.
- DANLOS et Lévy FRANKEL. — Sarcomatose mélanique généralisée. *Bull. Soc. fr. derm.*, 3 décembre 1908, p. 353.
- DARIER. — Art. *Epithélioma*, de la *Pratique dermatologique*. Précis des maladies de la peau, 1909.
- DAURIAC. — Du cancer primitif de la région clitoridienne. Thèse Paris, 1888.
- DAVIDSOHN. — *Deut. med. Wochenschr.*, 1906, p. 1802.
- DAVIES. — *Tr. Path. Soc. Lond.*, 1848, n° 2, p. 128.
- DECKART. — Beitrag. z. Lehre von den m. s. I. D. Leipzig, 1899.
- DECKING. — Ueber Melanosarkomatose. I. D. Wurtzburg, 1887.
- DEGUY. — Des cancers du cœur. *Gaz. des hôp.*, 1900, n° 117.
- DELBANCO. — *Monatshefte f. prakt. Dermat.*, Bd XXII.
- DELBET. — Traité de chirurgie Le Dentu-Delbet.
- DELÉPINE. — A case of m. s. of the liver. *Lancet Lond.*, 1891.
- DELHERM et LAIGNEL-LAVASTINE. — *Bull. Soc. anat. Paris*, 1903.
- DELISLE. — De la transformation maligne des nævi. Thèse de Paris, 1899-1900.
- DELPECH. — Sur la mélanose. *Mémorial des hôp. du Midi*. Paris, 1829, I, p. 454.
- DELVAUX. — *Presse médic.*, 1860.
- DEMARQUAY. — *Gaz. des hôpitaux*, 1864; *Gaz. des hôpitaux*, 1859.
- DEMIÉVILLE. — Ueber die Pigment flecke der Haut. *Virchows Archiv*. Bd LXXXI, 1880, p. 333.
- DENICKER et PASCALIS. — Sarcome mélanique du grand épiploon. *Bull. Soc. anat.*, 1911, p. 65.
- DEZEIMERIS. — *Arch. de Méd.*, 1829.
- DIETERICH. — Ein Beitrag z. Statistik. melanotischen Geschwülste. *Arch. f. Klin. Chir.*, 1887, t. XXXV, p. 289.
- DOBBERTIN. — M. s. des Kleinhirns u. Rückenmarks. *Zieglers Beitr.*, 1900, p. 28.
- DODERLEIN. — *Schmidts Jahrb.*, III, 47.

- DOLBEAU. — Mélanose généralisée. *France méd.*, 1875.
- DORCK. — *Tr. of. Ass. Physicians. Phila.*, 1894, t. IX.
- DORSON. — De la transformation maligne des nævi pigmentaires. Thèse de Montpellier, 1899-1900.
- DOYON et SPILLMANN. — Appendice à : Thérapeutique des maladies de la peau de Unna, 1908.
- DRENKHAHN. — *I. D.* Berlin, 1888.
- DRESSLER W. — Untersuch. d. Farbstoffes eines melan. Leberkrebses. *Prager Vierteljahrsch.*, Bd 88.
- DRIVON. — Mélanose généralisée. *Journal de méd. de Lyon*, 1868, X, 193, 254.
- DUBAR. — *Bull. Soc. Anat. Paris*, 1897.
- DUBOIS. — Dégénérescence maligne d'un nævus. *Journ. méd. de Bruxelles*, 1909, XIV, 121.
- DUBROW. — *I. D.*, Vürtzburg, 1897.
- DUCCESCHI. — Sulle melanine. *Archivio di Fisiologia*, 1904, p. 621.
- DUJARDIN. — *Journ. des Soc. méd. de Lille*, 1881.
- DUPLAY. — Mélanose. *France méd.*, 1876.
- DURAND M. — Traitement des maladies cut. et vénériennes. Bibliothèque de thérapeutique Gilbert et Carnot, 1909.
- DURANTE. — Taratto di patologia e terapia chirurgica, 1895.
- DURET. — S. mél. développé sur un nævus. *Bull. Soc. anat.*, Paris, 1873, et *Arch. de Physiologie*, 1873.
- DURHAM. — Note on melanins. *Proc. Physiol. Soc. Lond.*, 1906-1907.
- DUROUX. — Thèse de Lyon, 1905-1906.
- DUVAL Mathias. — Traité d'histologie.
- DUVERNAY. — De l'hémosidérose viscérale. Thèse de Lyon, 1905-1906, n° 5.
- EBERMANN. — Beiträge z. Kasuistik. der melanot. Geschw. *Deutch. Zeitschr. f. Chir.*, 1896, 43 Bd, s. 498.
- EBERTH. — Ueber die embolische Verbreitung der Melanosarc. *Virchows Archiv.*, 1873, LVIII, 58-64.
- EDER. — *Aertzl. Bericht der Privatheilanstalten von A. Eder. Wien*, 1886 (palais).
- EHRMANN. — Ueber die Physiol. u. Path. des Hautpigments. *Archiv. f. Derm. u. Syph.*, 1885-1886, 1891-1892.
- EISELT. — Ueber Pigmentkrebs. *Vierteljahrsschrift f. prakt. Heilk.*, 1861, LXX, p. 107; 1862, LXXVI, p. 46.
- EISENMENGER. — Ueber die plexiformen Sarkome des harten Gau-mes. *Zeitschrift. f. Chir.* Bd XXXIX.

- ENGELMANN. — Ein Fall von melan. retropérit. Drusencarcinom. *Münch. med. Woch.*, XXXVI, 1889, 25.
- EPLER. — Melan. sarc. of the liver. *Colorado mel. Denver*, 1903.
- ERNST. — Untersuch. u. Pseudomelanose. *Virchows Archiv*, 152.
- ESCOLAR. — Sifilis; gastroépatitis chronica; cancer melanico. Madrid, 1866, XIII, p. 469.
- ESMARCK. — Krankheiten des Rectums und des Afters. *Deutsche Chir.*, Bd 48.
- EVE Frédéric. — A lecture on melanoma. *The Practitioner*, London, 1903, LXX, 165-174.
- EWELT. — Drei Fälle von m. s. I. D. *München*, 1901.
- EXNER. — Fall von melanosarkom mit Radiumstrahlung behand. *Wiener klin. Woch.*, 1903, XVI, 804.
- EXNER. — In Ciechowski (deux cas de tum. du rectum de Hoehenegg).
- FASCE. — Melan. papill. Endotheliom der Arachnoïdes. *Virchows Archiv.*, XCVII, 1884, p. 172.
- FATO. — Un caso di sarcoma melanotico della mano destra guarito con la radioterapia. *Giorn. di elett. med. Napoli*, 1906, VII, 205-207.
- FAUCON et AUGIER. — Endothéliome melanique. *Journ. des sc. méd. de Lille*, 1907.
- FAUVEL. — Tum. mél. de l'aisselle g. *Bull. Soc. anat. Paris*, 1858.
- FAWDINGTON. — A case of melanosis... *London* 1826.
- FAZIO F. — Melanos. del fegato, consecut., a melanos. della coroïde. *Riforma medica. Palermo Napoli*, 1906, XXII.
- FERBER. — Fall von melan. Krebse. *Arch. d. Heilk. Leipzig*, 1863, IV, 6, p. 565.
- FÉRÉ. — Anat. du s. nerveux, 1886, p. 21.
- FERGUSSON. — *Lancet*, 1849, t. II, p. 617.
- *Lancet*, 1851, t. I, p. 622.
- *Lancet*, 1852, t. II, p. 176.
- *Lancet*, 1855, t. II, p. 468.
- *Lancet*, 1857, t. I, pp. 62 et 289.
- *Lancet*, 1861, t. I, p. 262; 1862, t. II, p. 617.
- *Lancet*, 1876, t. I, p. 11.
- *Medical Times*, 1855.
- FILAUDEAU. — Thèse de Paris.
- FINKLER. — Melanin in Harn. *Centralbl. f. Kl. med.*, 1880, n° 2.
- FISCHER. — Melanos des pénis. *Deutsche Zeit f. Chir.*, 1887, t. XXV; *Deutsche Zeitschr. f. Chir.*, XIV, 1881.

- FISCHL. — *Fortschritte der medizin*, X, I, 1892.
- FLACHS. — *I. D. München*, 1889.
- FLEMMING W.-S. — A Specimen of mel. Carcinome. *Tr. Glasgow Path. a Clin. Society*, 1892, p. 267.
- FLOYD. — *J. of the Chemical society Lond.*, 1877, vol. I, p. 329.
- FOKINE. — Soc. de neurol. et dermat. de St-Pétersbourg, 15 octobre 1904. *Anal. d. les Arch. de med. experim.*, 1905.
- FOLET. — *Bull. méd. du Nord. Lille*, 1870-1871.
- FORBRINGER. — *Berl. Kl. W.*, 1888.
- FORDYCE. — Tumour of the leg for diagnosis melanome or sarcome? New-York dermat. soc., 26 mai 1908. (In *J. of cutan. disease*, octobre 1908.)
- Melanomas and some types of sarcoma of the skin. *J. of the Amer. méd. Ass.*, 8 janvier 1910, p. 91.
- FORSTER Cooper. — Melanosis of the toes. *Lancet*, 1862, p. 617.
- FORTIN. — Thèse de Toulouse, 1905-1906.
- FOSTER F.-P. — Case of melanosis cutis. *Arch. Dermat. New-York*, 1879, V, 234-240.
- FOX. — Melanosarcoma. *New-York Derm. Soc.*, 22 novembre 1904, in *J. of cut. dis.*, mars 1905, p. 121.
- FOY. — *Arch. génér. de méd.*, t. XVII, p. 185.
- FRANKE. — Beitr. z. Kenntniss maligner Tumoren an den äusseren Genitalien des Weibes. *Virchows Archiv*, 154, et *I. D. Berlin*, 1898.
- FRANKEL. — Ueber einen Fall von primærem Melanosarkom der Schilddrüse. *Prager. med. Wochensch.*, 1897, n° 27.
- FRÆNKEL. — M. s. der Rachenwand. *Berl. kl. W.*, 1902.
- FRERICHS. — Traité pratique de mal. du foie, trad. par Duménil, 1877, obs. 88.
- FRICK et HALL. — *Deut. med. Woch.*, 1906 (urètre).
- FUCHS. — Das Sarkom des Uvealtractus. Vienne, 1882.
- Die Oberkiefer u. Gaumen. Geschwülste aus dem. Jahren, 1891-1901. *I. D. Breslau*, 1902.
- FÜRTH (Von). — Zur kenntniss. der melan. Pigmente und der fermentativ. Melanombildung. *Beitrag. z. Chem. Phys. und Path.*, 1907, X, 131-173.
- FÜRTH (Von) et SCHNEIDER.
- FÜRTH (Von) et JERUSALEM. — *Centralbl. f. Allgem. Path.*, 1904, 15, 618-646.
- GAILLARD. — Thèse de Lyon, 1882.

- GAIRDNER. — Melan. Krebs der Leber. *Glasgow. med. J.*, 1875.
- GALLAVARDIN et VARAY. — Etude sur le cancer secondaire du cerveau. *Revue de médecine*, 1903, n° 23, p. 447.
- GANGHOFER et PRIBRAM. — *Vierteljahrschr. f. die prakt. Heilkunde*, Bd 88, 1876, II, 77.
- GANGOLPHE. — Sarcome mélanique. *Lyon méd.*, 1907.
- Résection anaplastique du calcanéum. *Lyon méd.*, 1905, II, p. 1109.
- GAREL. — Diagnostic et traitement des maladies du nez, 3^e édit., 1910.
- GARROD E. — On black. urine. *The Practitioner*, 1904, I, 383.
- GAUCHER. — Traitement de l'épith. cutané. *C. R. du Congrès internat. de dermat. et de s.*, 1896.
- Maladies de la peau. Nouveau traité de médecine Gilbert et Thoinot, 1909.
- S. mél. traité par la radiothérapie. *J. de méd. et ch. path.* Paris, 1905, XLII, p. 607.
- Sur le traitement du cancer de la peau. *Bull. de l'Ass. fr. pour l'étude du cancer*. Paris, 1908, II, 121-124.
- GAUCHER et ABRAMI. — Sarc. mél. du pied. *Bull. Soc. de dermat. et s.* 1908, p. 188.
- GAUCHER et FOUQUET. — Sarc. mél. de l'angle int. de l'œil gauche. *Bull. Soc. de dermat. et syph.*, 1908, p. 217.
- GAUCHER et LACAPÈRE. — Sarcomatose mélanique cutanée. *Annales de Derm.*, 1902.
- GAUCHER et SERGENT. — Sarcomatose mélanique généralisée. *Annales de dermat.*, 1901, p. 976.
- GAUDERON. — *Bull. Soc. anat.* Paris, 1875.
- GAUDEWSKI. — Mélanosarc. prin. della cute della palpebra. *Acad. di med. di Torino*, juin 1899.
- GAUTHIER Ch.-L. — Tumeur mél. de la gaine des vaisseaux fémor. *Lyon méd.*, 1904, n° 2.
- GAUTHIER Ch. et DUROUX. — La radiothérapie et le cancer. *Arch. prov. de chir.*, 1905, obs. XI.
- GAUTRET. — De la mélanose. Thèse de Paris, 1863.
- GAYET et PATEL. — Epithélioma mélanique des gencives, propagé au maxillaire inf. Résection du corps du maxillaire. *Lyon méd.*, 1905, n° 53, p. 1100.
- GEBHARD. — Path. anat. der weiblichen Sexualorgane. Leipzig, 1894. *Zeitsch. f. Geb. u. Gyn.* Bd XXI, p. 213.

- GERSTER. — Melanotic sarcoma. *Med. News. Philad.*, 1883, XLII.
- GESSART. — Formation du pigment mélanique dans les tumeurs du cheval. Acad. des sciences, mai 1903; *Arch. de m. exp.*, 1903; *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1903.
- GIBB. — *Tr. Path. Soc. Lond.*, 1856, VIII, p. 255.
- GIBBON. — Melanotic sarcoma of the shoulder. *Ann. Surg. Philad.*, 1908, XLVIII, 464.
- GIBBON et DESPARD. — Melanotic néopl. *Internat. Klinik. Philad.*, 1908, III, p. 74-93.
- GILKRIST. — *Amer. Dermat. Assoc.*, 1898; *Annales de dermat. et syph.*, 1899; *Arch. f. Dermat.*, LVI, 310; *J. of cutaneous and g. u. disease* 1900.
- GILLETTE. — *Union méd.*, 1873, n° 34, p. 409; 1874, II, p. 629 (rectum).
- GILLKREST. — *Bull. Acad. de méd.*, Paris, 1839-1840, IV, p. 493.
- GIRARD. — *Revue méd. de la Suisse romande*, 20 mai 1910.
- GIRSZTOWT. — *Canstatt's Jahresb.*, 1874.
- GNEZDA. — Ein Fall von melanurie bei Darmtuberculose. *Deut. med. Wochenschr.*, XXXIV, 1908.
- GODLEE R.-J. — Melanosis of finger. *Tr. Path. soc. Lond.*, 1879-1880.
- GOETZ. — Cancer mél. du foie. *Bull. Soc. anat.*, 1875, p. 490.
- GOHIER. — Mém. et obs. sur la méd. vétér. *Lyon*, 1813, t. I.
- GORDEN. — A case of m. s. *Canada Pract. Toronto*, 1893, in *Fazio*.
- GORGON J.-F. — Epith. et sarc. mélanique cut. Thèse de Paris, 1896-1897.
- GOTH. — Pigmentsarkom der äusseren Genitalien. *Centralbl. f. Gyn.*, 1881.
- GOUJON. — Inoculation de matière mélanique. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1869; séance de juin 1867.
- GOURAUD et LACOMBE. — Sarcome mélanique. *Bull. Soc. anat. path.*, 1901, 3, p. 479.
- O'GRADI. — *E. S. Dublin J. of med. sc.*, 1875, LX, 39.
- GRAHL. — Angeborenen, ausgedehnter Nävus pigmentosus mit Pigmentflecken im Gehirn. *Ziegler's Beitr.*, 1906, XXXIX, heft, I, p. 66.
- GREEN. — Ueber Nävi pigm. u. deren Beziehung z. Melanosarkom. *Virchows Archiv.*, 134, p. 331.
- GRENET. — De la sarcomatose rectale. Thèse de Paris, 1887.
- GRIMM. — Beitr. z. Studium des Pigments. *Dermat. Zeitsch.*, 1895, t. II, p. 328.

- GROENE. — De carcinomate melanode. *Gryphisvaldiæ*, 1861.
- GROHÉ. — Melan. Carcinom. des Zwischenkiefers, ausgehend von den Zahnsäckchen. *Virchows Archiv.*, XXIX, 1 et 2.
- GROSS. — *System of Surgery*, t. II, 1872, p. 589.
- GROSSMANN. — Melan. Neubild. der Leber. *Fratsch. Gaz.*, 1909, n° 8.
- GRUN L. — Ueber nævi pigm. u. deren. Beziehung z. Melanosarkom. *Virchows Archiv.*, 1893, 134, h. 2, p. 331.
- GUDER. — Quelques tumeurs rares des fosses nasales. Thèse de Genève, 1894.
- GUILLLOTEAU et BONHOMME. — Mélanose généralisée. *Bull. Soc. anat.*, Paris 1904, p. 188.
- GURLT. — *Langenbecks Archiv. f. kl. Chir.*, 1880, XXV, 458, et *Deutsche Chir.*, Bd 67.
- GUSSENBAUER. — Ueber die Pigmentbildung in melanot. tarkomen und einfachen Sarkomen der Haut. *Virchows Archiv.*, Bd LXIII, 1875, s. 322.
- Sarkome des harten und weichen Gaumens. *Prager M. W.*, 1886.
- GUTTMANN. — Melanosarkom. *Deutsche med. Woch.*, 1888, n° 52.
- GUYOT. — C. mél. du foie et mélanose génér. *Union m.*, 1876, I, 690.
- HÆCKEL. — Ueber melan. Geschw. der weiblichen Genitalien. *Arch. f. Gynæk.*, 1888, XXXII, 3.
- HALLÉ. — S. m. du pouce. *Bull. Soc. anat.*, Paris, 1883.
- HALLIDAY. — Case of melanosis. *Lond. med. Repository*, 1823, t. XIX, p. 442 et t. XX, p. 202.
- HALLOPEAU et GARDNER. — Sur un cas de m. s. primitif local au membre inf. *Annales de derm. et syph.*, 1899, p. 456.
- HALLOPEAU et LÉRY. — *Ann. de derm.*, 1899.
- HAMBURGER. — Bem. uber das Pigment von melano. s. *Virchows Archiv.*, Bd 117.
- HAMILL Ralph-C. — *The Journ. of Nervous a. mental diseases*, 1908, p. 594. (*Chicago neurol. Soc.*, 23 avril 1908.)
- HANDLEY. — La perméation lymphatique facteur de dissém. dans le sarcome mél. Trad. française, 1900.
- The Hunterian lectures on the pathology of melanotic growths in relation to their operative treatment. *Lancet London*, 1907, I, pp. 927-996.
- HANOT et GILBERT. — Etude sur les maladies du foie, 1888.
- HARTMANN. — *Bull. Soc. anat.*, 1884.
- HARTUNG. — *Virchows Archiv.*, XXV, 1868.

- HASSELL (Von). — Canc. mél. du foie. *Rev. méd. Belge*, Bruxelles, 1877, XXIX, 186.
- HAUSHALTER. — Contrib. à l'étude du sarcome mél. généralisé. *Revue médicale de l'Est*, 1887.
- HAYNE A.-P. — Case of scirrhus melanotic tumour of the ovaries accomp. with melanotic degeneration of several internal organs. *Charleston M. J.*, 1848, III, 141-151.
- HEATH. — Melanosis of the skin. *Tr. Path. soc. Lond.*, 1867-1868, XIX, 265-367.
- HEATON. — *Tr. Path. soc. of London*, 1894.
- HEBB R.-G. — Melanotic sarcoma. *Tr. Path. soc. Lond.*, 1885, XXXVI, p. 413.
- HEINRICH. — *Hæders. Archiv.*, VII, 3.
- HEINZ. — *Virchows Archiv.*, Bd III, p. 477.
- HEITZMANN. — *J. of cutan. a. g. u. disease*, 1888, p. 201.
- HELLER. — Sarkom des Rectums. *I. D. München*, 1901.
- HELMAN. — Beitr. z. Lehre über Melanin and Glycogen. in melanot. Geschwülste, nebst Bemerkungen über Wirkung und physiologische chemischer Verhalten einiger Pigmente bei kunstlichen Einfuhr. *Arch. intern. de pharmacodynamie et thérapie*, 1904, XII, p. 271.
- Contributo allo studio della melanina. *Centralbl. f. inn. med.*, 1902, n° 41.
- HÉNOQUE. — Mélanose ganglionnaire. *Bull. Soc. anat.*, Paris, 1868.
- HENSEN und NALKE. — Ein Fall von mult. m. s. mit Oellgem. Melanose. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* Leipzig, 1898-1899, LXII, p. 347.
- HÉRARD. — Cancer de l'estomac et mélanose infiltrée dans les deux poumons. *Bull. Soc. anat.* Paris, 1843.
- HERTEL. — *I. D. München*, 1906 (vulve).
- HETZEL. — Ein Fall von m. s. der Leber. *I. D. Erlangen*, 1895.
- HEURTAUX. — *Dict. des sc. méd. et chir.*; *J. méd. de l'Ouest*, Nantes 1884.
- HEURTELOUP. — *Bull. de l'Acad. de m.*, XXV, 1871.
- HEUSINGER Ch.-F. — *Eisenach*, 1823.
- HEWETT Prescott. — *Lancet*, London, 1856, I, p. 657; 1861, I, p. 263.
- HEYFELDER. — *I. D. Stuttgart*, 1838.
- HEYMANN. — M. s. der Nasenhöhle. *Naturforsch. Versamml. Köln*, 1888.

- HIGHMORE. — *Disquisit. corp. humani anatomicae*, p. 73.
- HINZELMANN. — Beitr. z. Kenntniss der böesart. pigmentierten Geschwulste der Vulva. *Zeitsch. f. Geburts. u. Gyn.*, 1908, t. LXII, 1, p. 34.
- HIRSCHBERG A. — Chromatophoroma medullæ spinalis... *Virchows Archiv.*, CLXXXVI, s. 229-240, 1906.
- HIRSCHLAFF.
- HLAWATSCH. — *Wiener Klinik*, 1893. (Verhandl. der Wiener dermat. Ges., 11 octobre 1893.)
- HODARA. — Verhalten der Epithelfaserung während der Entwicklung der weichen Muttermalen und der alveolären Carcinome. *Monatshefte f. prakt. Dermat.*, Bd 25.
- HOLLAND. — Malignant melanoma of the vulva. *J. of Obst. and Gyn. of the British Emp.*, 1908, XIV, n° 3.
- HOLLISTER. — Melan. C. of the arm. *Chicago. m. J.*, 1875, XXXII.
- HOLMES. — Melanosis of the Penis. *Tr. of the Path. soc. Lond.*, et *Lancet*, 1885, vol. I, p. 520, et *Treatise of Surgery*, 1878, p. 852.
- HOOPER. — Morbid anatomy of the human Brain, 1824.
- HOPPE-SEYLER. — *Zeitschr. f. Physiol. Chemie*, 1891, Bd XV, p. 179.
- HORAND R. — Contribution à l'étude des Pigments. Thèse doct. sciences, Lyon 1908.
- HORN. — Z. Kenntniss. prim. Scheidensarkome bei Erwachsenen. *Monatschr. f. Geb.*, 1896, Bd IV, p. 409.
- HOUEL. — Mélanose des gg. de l'aisselle. *Bull. Soc. anat.*, Paris, 1867.
- HUCHARD. — Traité des maladies du cœur (1 fig.).
- HUGHES S.-W. — Case of Melanosis with brief history. *Tr. med. soc. Pem. Philad.*, 1871; *Gwyns. Hosp. Rep.*, vol. II, 3^e série, p. 52.
- HUMBERT. — Thèse d'agrégation, 1878, p. 64.
- HURTREL D'ARBOVAL. — *Bull. de la Soc. méd. d'émulation*, 1825.
- HUTCHINSON. — *Tr. of Path. soc. of Lond.*, 1856, VIII, 404; *Lancet*, 1893.
- IMBERT et DUGAS. — *Soc. de chir. de Marseille*, 17 juin 1909; *Province méd.*, 1910.
- JABOULAY. — Cancer mélanique de la face. *Leçons de clinique chirurgicale*, 1902-1903; *Province médicale*, 1905-1906, 23 décembre, p. 81; *Bulletin médical*, 1907, I, p. 535.
- La mélanose. Sa nature. *Province méd.*, 13 mars 1909, n° 11, p. 113.

- Régression médicamenteuse des tumeurs. *Lyon méd.*, 1900, p. 172.
- La quinine dans le cancer. *Province méd.*, juillet 1900, p. 329.
- Emploi de la quinine dans le cancer. *Lyon méd.*, 1901, p. 291.
- Tumeur mélanique du gros orteil. *Leçon clinique de l'Hôtel-Dieu*, 1^{er} mai 1911.
- JAEGER. — Die Entstehung der Melaninfarbstoffs. *Virchows Archiv.*, t. 198, 1909.
- Die Melanosarkomatose des Schinmelpferde. *Virchows Archiv.*, t. 198, 1909.
- Erwiderung auf. Herrn. Meyrowskis. vorstehende Mitteilung « Kritiches. z. Melanogenese ». *Virchows Archiv.*, 199, 1910.
- JACKSCH (Von). — Beitr. z. Kenntniss. des Verhalten des Harnes bei der Melanurie. *Zeitsch. f. physio. Chemie*, Bd XIII, heft 4, p. 385.
- JAHN. — Ein Fall von. Melanosarkom der Vulva. *I. D. München*, 1902.
- JAMIESON. — *Edimb. méd. J.*, 1893, p. 652.
- JAMIESON et BRAMWELL. — M. s. prim. of the skin, secund, of the Brain... *Edimb. med. J.*, 1887, p. 40.
- JARISCH. — Herkunft. d. Oberhautpigments *Arch. f. Dermat.*, 1891-1892, Bd XXIII, XXIV.
- JARRY. — Sarcome mélanique généralisé. *Bull. Soc. anat. P.*, 1881, et *Progrès méd.*, 1881.
- JAUNES. — Ueber Melanosarkom. *Med. Klinik.*, 1907, III, p. 1170.
- JOHNSTON J.-C. — Melanoma. *J. of cut. disease*, n° 1, 1905. (utérus).
- JOHNSTON J.-C. — Melanoma. *J. of cut. d. sease*, n° 1, 1905.
- JOOSS. — Über den Ursprung des Pigments in melan. Tumoren. (*Münch. med. Abhandlungen.*, n° 47.) *Berl. kl. W.*, 1894, p. 699. *I. D. München*, 1894.
- JOSEPH. — *Arch. f. Dermat.*, 1899, p. 140.
- Ueber Nævocarcinome. *Beitr. z. Derm. u. S. Festschrift. f. Neumann. Wien.*, 1900.
- JOUON E. — Sarc. mél. de la jambe... traité par la fulguration, puis par la radiothérapie. Mort rapide par généralisation. *Gaz. méd. de Nantes*, 1909, XXVII, pp. 333-336.
- JUGE. — *Archiv. Prov. de Chir.*, septembre 1908.

- JURGENS. — Ueber Impfund von sarc. mel. carcinom. (*Berl. med. Gesellsch.*) *Berl. kl. Woch.*, 1895 : 27, 3. 15, 5. 17, 7.
- JUST. — Ueber die Verbreitung Melanotischer tumoren in Lymphgefässsystem. *I. D. Strassbourg*, 1888.
- KAFEMAN. — V. SCHROTT.
- KAPOSI. — Elephantiasis Arabum in Combination mit Melanosarkom. *Archiv. f. Dermat.*, 1893, p. 535.
- Ueber Pathogénèse der Pigmentirung u. Entfärbung der Haut. *Archiv. f. Dermat. u. S.*, 1891, p. 191.
- KARRENSTEIN. — Dem. der Organe eines Falles von ausgedehmter Melanombildung. *Gesell. der Charitéwrtzte in Berlin*, 14 mai 1908.
- KASSAPIAN. — Le s. mél. de la choroïde propagé au sac lacrymal et au canal nasal. *Diplôme univers.*, Lyon, 1906-1907.
- KASTOLSKAIA. — Du mélanosarcome de la paupière. *La Clinique opht.*, 1898, p. 117.
- KATSURADA. — *Ziegler Beitr.*, 1902, XXXII, p. 193.
- KAWKA. — Ueber Melanosarkom. *I. D. Berlin*, 1883.
- KEY E. — Drei Fälle von Rectalsarkom. *Nord med. Arkiv.*, Bd XXXVIII, Abth 1, Kirurgi, h. 7.
- Zur Kasuistik des Rectalsarkom. *Ibid.*, 1908, h. 3. *Hygiea* Jahrg, LXV, folge II, Jahrg III, abt. 1, p. 589 (pénis).
- KEYSER C.-R. — A note on Melanoma. *Med. Times Lond.*, 1903, XXXI, 244.
- KIERSTEIN. — Ueber einen Fall von Melanosarkom. *I. D. Freiburg in Br.*, 1898.
- KLENCKE. — *Haesers Arch. f. d. Ges. med.*, IV, 1843.
- KLINGMULLER. — *Arch. f. Dermat.*, n° 79, p. 454.
- KLOB. — *Path. Anat. der weibl. Sexualorgane*, 1864, p. 467.
- KOBAER. — *Berl. kl. Wochens.*, 1881, n° 7.
- KOBERT. — Ueber Melanine. *Wiener Klinik.*, 1901, 27, p. 99.
- KÖBNER. — *Arch. f. Dermat. u. S.*, 1868, p. 369.
- KOCHER. — Melan. Carc. der Wange in die Vene hineingewuchert. *Berl. kl. W.*, 1868, V. p. 341.
- Melanoma. *Deut. Zeit. f. Chir.*, 1872-1873, II, pp. 242-246.
- Handb. der Chir. von Pitha Billroth*, III, 2, p. 387 (pénis).
- KOEHLER. — V. HELLER.
- KOHN. — Präp. eines Falles von Melanosarkom. *Deut. med. Wochenschr.*, 1907, XXXIII, p. 1194.

- KOLACZEK. — Zur Lehre von der Melanose der Geschwülste. *Deut. Zeitschr. f. Chir.*, 1880, XII, n° 1 et 2.
- Ueber acinöses Melanosarkom des Rectums. *Arch. f. klin. Chir.*, XXVIII, 1882.
- KOLL. — Ein Fall von primärem Melanocarcinom der Vulva mit Metastasen. *I. D. Berlin*, 1899.
- KOPP. — *Arch. f. klin. Chir.*, 1885, p. 179 (rectum).
- KRASKE. — Erfahr. u. d. Mastdarmkrebs. *Volkmanns Sammlung klin. Vortr.*, 1894, série VII, n°s 183 et 184, s. 776-788.
- KROMAYER. — Zur histog. der weichen Hautnaevi. *Dermat. Zeitsch.*, 1896, Bd III.
- Zur Pigment fræge. *Derm. Zeitsch.*, 1897, Bd VI.
- Erwiderung auf den Aufsatz Prof. Ribberts « Ueber das Melanosarkom ». *Zieglers Beitr. z. Path. Anat.*, 1897, XXII, 412-415.
- KRÖNLEIN. — *Arch. f. klin. Chir.*, XXI.
- KROUSE. — Prim. Melan. S. des Rectums und Anus. *Lancet*, 1908.
- KUCHLER H. — Melanose f. der ganzen rechten Unterkiefers. *Deut. klinik. Berlin*, 1861, XIII, 366.
- KUMMEL. — Die bössart. Geschw. der Nase. *Heymann Handb. d. Laryng.*, vol. III, p. 378.
- KUNKEL. — *Zeitsch. f. Physio. Chemie*. Bd V, s. 422-426.
- KUNTZ. — Ueber Melanome. *I. D. Halle*, 1906.
- KUSTER. — *Arch. f. Phys. Chemie*, XXVIII.
- KUSTER. — M. s. des Nagebettes. *Ein Chir. Trienn.*, 1876-1878. Basel et Berlin, 1882.
- KUSTNER. — *Lehrbuch. d. Gynæk. II, Aufl.*, 1904, s. 60.
- KYRLE. — Ueber einen Fall von Nævosarkom. mit besond. Berücksichtigung der Tumormatrix. *Arch. f. Derm. u. S.*, 1908, t. XC, p. 131.
- LABBÉ. — C. mélanique du menton. *Bull. Soc. anat. path.*, 1856.
- LABOULBÈNE et Ch. ROBIN. — Diathèse cancéreuse mélanique. *Soc. de Biol.*, 1874.
- LACAPÈRE et BABONNELX. — Présent. de pièces (mélanosarcome). *Bull. Soc. anat.*, 1902.
- LAENNEC. — *Bulletin de la Faculté de médecine de Paris*, 1806, publiés en 1812. (Laennec et Bayle.)
- Auscultation médiate, 1826, 2^e édit., t. II, p. 26.
- LAFaurIE. — Tum. mél. de la région parotidienne. *Bull. Soc. anat.*, Paris, 1846, p. 23.

- LAFLEUR. — *Montreal med. J.*, 1888-1889, XVII (vulve).
- LAIGNEL-LAVASTINE et BAUFFLE. — Sarcome mélanique avec réaction épithéliomateuse des travées hépatiques. *Arch. de méd. expér.*, 1910, pp. 276-286.
- LAGRANGE. — *Traité des tumeurs de l'œil*, 1904, t. I et II.
- *Anat. path. du sarc. mél. du tractus uvéal*; *Archiv. d'opht.*, XXI, p. 177.
- *Arch. de méd. expér.*, 1910, XXII, 276-286.
- LAMARQUE. — Tum. mél. de la joue. Taches mélaniques se déplaçant. Extirpation. Guérison. *J. de méd. de Bordeaux*, 30 décembre 1888.
- LANCEL. — *Sarc. mél. des ganglions cruraux*, 1875.
- LANCEREAUX et DUBREUIL. — Tum. mél. mult. *Soc. de Biologie*, 1860.
- LANDOLT. — Ueber das Melanin. der Augenhäute. *Zeitschr. f. Phys. Chemie*, XXVIII, 1899, s. 192.
- LANDRIEUX. — Mélanose généralisée. *Bull. Soc. anat., path.*, 1867.
- LANG. — *Deutsche med. W.*, 1899.
- LANGDON F.-W. — Melano-sarcoma of sole of foot. *Amer. f. Surg. a Gyn.* Kantas City, 1893.
- LANGENBECK. — *Med. Centralzeit*, Bd XVIII.
- LANGHANS. — Ein Fall von Melanom der Cornea. *Virchows Archiv*, Bd XLIX, p. 117.
- Beobacht. ueber Resorption der Extravasat. und Pigmentbildung in denselben. *Virchows Archiv*, Bd XLIX, p. 66.
- LANGLAIS. — Mélanose de la choroïde généralisée. *Lyon méd.*, 1898.
- LANGSDORFF (Von). — Zur Casuistik. der Tumoren der äusseren weibl. Genitalien; ein Fall von primären m. s. der Clitoris. *I. D. Freiburg in Br.*, 1890.
- LANZ. — Experim. Beitr. z. Frage der Übertragbarkeit melan. Geschw. *Festschr. z. 25. Jahr. Doct. Jub. von Th. Kocher*, 1891.
- LARASS. — Beitr. z. kennt. der Melan. Neubildung. a Lubarsh. Arbeiten. *I. D. Wiesbaden*, 1901.
- LASSAIGNE et BARRUEL. — In Breschet.
- LASSAR. — Zur Therapie des Melanom. *Dermat. Zeitschr.*, 1894, t. I, *Berl. Med. W.*, 1894 (spont. Heilung eines Melanoms).
- LATIL. — Cancer mél. du foie. *Bull. Soc. anat.*, 1878, p. 550; *Progrès méd.*, 1879.
- LATSCHENBERGER. — *Ref. Jahresb f. Th. Chemie*, 1888, Bd 18, p. 57.

- LAURENS D'ALBY. — Essai sur la mélanose. Thèse de Paris, 1833.
- Glande pinéale mélanique chez le cheval. *Arch. g. de méd.*, 1838.
- LAUWEN. — Over melanosarcoma. *Geneesk. Tijdschr. v. België. Amsterd.*, 1910, I, 153-156.
- LAWRENCE. — *Lancet*, 1864, I, p. 183, et I, p. 382.
- *Med. Chir. Transact.*, vol. III, p. 72.
- LAYCOCK. — *Brit. and for. Med. Chir. Rev.*, XXVII, 1861.
- LEBERT. — *Anat. Path.*, 1855-1857, t. I.
- LEBERT et O. WYSS. — *Virchows Archiv.*, XL, p. 533.
- LEDUC. — *Progrès méd.*, 1880.
- LEGER. — Tum. mél. gangl. de la région parot. *Bull. Soc. anat. p.*, 1875.
- LEGG Wickham. — *Tr. of the Path. Soc. of Lond.*, 1884, XXXV, p. 367.
- Primary? Melanolic cancer of the liver. *St-Barthol. Hosp. Rep. Lond.*, 1877, XIII, p. 160.
- LEGROS Clark. — *Lancet*, 1852, II, 175.
- LEH. — Considérations générales sur la structure et la pathologie des sarcomes. Thèse de Paris, 1900.
- LEHMANN. — *Berl. klin. Wochenschr.*, 1892, p. 1908.
- LEMAISTRE. — *Bull. Soc. anat.*, Paris, 1872.
- LEOPOLD. — *Monatschr. f. Geburtsh.*, 1857.
- LEOPOLD Jacob. — Das Melanosarkom der Nase. *I. D. Leipzig*, 1900.
- LEREDDE. — Thérapeutique des maladies de la peau, 1904.
- LEREDDE et MARTIAL. — Nævus mélanique. *Progrès méd.*, 1906, p. 297.
- LÉRI, HALLOPEAU et GARDNER. — *Bull. Soc. anat.*, Paris, 1899.
- LEROUX. — C. m. du foie. *Bull. Soc. anat.*, 1880, p. 456.
- LESCROEL-DESPREZ. — Sur la mélanose. Thèse de Paris, 1831.
- LÉVI. — *Bull. Soc. anat.*, Paris, 1893-1893, LXIX.
- LÉVI. — *Bull. Soc. anat.*, Paris, 1893-1894, LXIX.
- LÉVY-FRANCKEL et BÉCHAUX. — Mélanose généralisée. *Bull. Soc. anat.*, Paris, 15 janvier 1909.
- LEYDEN (Von). — *Berl. klin. W.*, 1902.
- LIEBOLD. — Ueber m. s. des harten Gaumes. *I. D. Leipzig*, 1901.
- LINCOLN. — Mélanosarc. du nez. *New-York, med. J.*, 1883.
- LILOUVILLE. — Pigment dans le sang de divers organes. *Soc. de Biologie*, 1872.

- LITTAUER. — Deux cas de mélanosarcome de la vulve. *Soc. obst. et gyn. de Leipzig*, 1909.
- LITTEN. — Ueber einen Fall von Melano-s. der Leber. *Deutsche Med. W.*, 17 janvier 1889.
- LOBSTEIN. — Obs. sur des mélanoses disséminées. *Répert. général d'anat. et phys. path.*, Paris, 1829, VII, 48-51.
- LÖBEL. — Melan. spindzellensark von linken. (Darmbeinteller ausgehend mit zahlreichen Metastasen, in allen Organe. *Aertzl. Ber. d. kk. allg. krankh. zu Wien.*, 1879.
- LOQUES J. — Contr. à l'étude des mélanosarcomes primitifs de la région ano-rectale. Thèse de Montpellier, 1907-1908.
- LOTINE. — *Fratsch.*, 12 juillet 1903 (paupières).
- LOW V.-W. — Melanotic growths. on dorsum of hand with secondary glands and evid. of général dissemination. *Proc. Roy. Soc. med. Lond.*, 1908-1909, II, 132-134.
- LUBARSH. — Zur Frage der Pigmentbildung. *Anat. Anzeiger*, 1896, Bd 13; 1897, n° 3.
- *Virchows Archiv.*, Bd 135, heft 2.
- LUCKER. — Handb. Pitha Billroth, 1894.
- LUTHER Walther. — Ueber melan. Geschw. *I. D. Leipzig*, 1900.
- LYMAN. — Melanotic liver. *Boston m. J.*, 1873.
- MAAS. — De Sarcomate melanode. *I. D. Bratisvaldia*, 1865.
- *I. D. Halle*, 1887.
- MACLAREN. — Melanotic Sarcoma. *Edimb. med. J.*, 1888.
- MAIER. — Melanot. spindzell. Sarkom. des Rectums. *Ber. d. Naturf. Ges. z. Friburg*, 1858, n° 30.
- MALHERBE A. et M.-H. — Recherches sur le sarcome. *Gaz. med. de Nantes*, 1901, XIX, 130-133, 156-157.
- Recherches sur le sarcome. Paris, 1904, Masson, éd.
- MALMSTEN. *Canstatts. Jahrb.*, 1876.
- MANASSE. — *Virchows Archiv.*, Bd 133, 1893, p. 390.
- MANGELSDORF. — *I. D. Berlin*, 1905 (ovaire).
- MARAGLIANO. — Melanodermia. Diabete. Melanosarcomi dei gangli linfatici, del fegato e del pancreas. *Cronaca della Clinica medica di Genova*, 1896.
- MARCANO. — *Bull. Soc. anat.*, 1873.
- MARCHAND. — *Semaine méd.*, 1897, s. 264.
- MARSH. — A case of mult. mel. sarcoma unsuccessfully heated by X rays. *Am. J. m. sc. Phil.*, 1903.

- MARTENS. — Zur Kenntniss der bösartigen Oberkiefergeschwülste. *Zeitschr. f. Chir.*, 1897, Bd 44.
- MARTIN et RIVES. — *Bull. Soc. anat. p.*, 1908 (rectum).
- MARTINA. — Extirpation eines Beckenmelanomes. *Deutsch. Zeitsch. f. Chir. Leipzig*, 1903-1904, LXXI, 582-593 (pénis).
- MARTINI. — Beitr. z. klin. u. Anat. path. Kenntniss. des Melanosarkoms. *Zeitschr. f. Krebsforschung*. Bd VI, h. 1, 1907, 200-249, et *Giorn. d. R. Acad. di Med. di Torino*, 1906, 4 s. XII, 98-101.
- MARTUSCELLI. — *Atti del IX Congresso del soc. ital. di otorinolaryngo.*
- MATHIEU A. — Sarc. mélanique de la tempe droite. *Bull. Soc. anat.*, novembre 1880.
- MATTISSEN. — Ein Fall von mult. melan. Sarkom. *Deut. M. W.*, 1889.
- MAUGERI N. — Un caso di sarcoma mel. della cute preceduto da una macchia iperchromica. *Studium, Napoli* 1909, II, 413-419.
- MAUPIN. — Tumeur mélanique. Réflexions sur la mélanose. *Rec. des Mém. de méd. mil.*, 1859.
- MAURI. — Contribution à l'étude de la mélanose. *Rev. méd. de Toulouse*, 1885, p. 545.
- MAYER. — M. des Gehirns... *Würt. Corresp. Bl.*, 1843, n° 46, in *Schmidt Jahrb.*, 1845, *supplém.* 4.
- MAZET. — Sur un cas de tumeur mélanique bénigne. *Lyon méd.*, 1910, p. 228.
- MEHRER. — Ein Fall von hochgrad. allgem. Melanose. *Wiener. Med. Presse*, 1896, XXXVII, 1368.
- MEIROWSKI. — Ueber den Ursprung des Melan. Pigments der Haut und des Auges. Leipzig, 1908.
- Kritisches Zur Melaningense. *Virchows Archiv.*, 1910.
- MEISSNER. — *Schmidts Jahrbücher*. 1865, 126 p. 88, 142 p. 97, 158 p. 177.
- MELSSENS. — Recherches chimiques sur la mat. des mélanoses. *C. R. Acad. des sc.*, Paris, 1844.
- MÉNÉTRIER. — Le cancer. *Traité de médecine*, Brouardel-Gilbert, 1908. p. 63 : Dégénérescence pigmentaire; p. 238 : Epith. mélanique; p. 340 : Epith. m. de l'œil; p. 446 : Sarcome mél.
- MENSIKOFF. — M. s. primitif du rectum. *Chir. Moscou*, 1904, XV.
- MERMET. — Sarc. mél. pseudo-alvéol. du pied. *Bull. Soc. anat.*, Paris, 1895.

- METSCHING. — Histol. Studien ueber Keratohyal. u. Pigment. *Virchows Archiv.*, 1889.
- MEUNIER. — *Bull. Soc. anat.*, Paris, 1875, p. 792 (rectum).
- MEYER P. — Melanome der ausseren Genitalien. *Archiv. f. Gynæk.*, Bd 85, heft 3.
- MICHAEL. — Melanos. der Nase. *Intern. med. Kongress. Berlin*, 1890.
- MICHEL G. — Etude chirurgicale du sarcome mélanique. Thèse de Nancy, 1886-1887.
- MIGLIORINI. — Giorn. ital. dell mal. ven. e della pelle, 1905, fasc. 3 et 4, pp. 278, 445.
- MINELLI. — Primärer melanotischer Gehirntumor. *Virchows Archiv.*, Bd 183, heft I.
- MIURA. — Beitr. z. Kenntniss. der Melanins. *Virchows Archiv.*, 1887, Bd CVII.
- MOHNIKE. — Pigmentablagerung. in d. Arachnoidea spinalis. *Virchows Archiv.*, Bd XVI, 1859, p. 179.
- MOLLARD. — Le cœur mélanique. *Lyon méd.*, 1901 et 1902.
- MOLLIÈRE Daniel. — Traité des maladies de l'anus et du rectum, p. 1877.
- Sarc. mél. du rectum. *Lyon méd.*, 1887, p. 353.
- MONNERET. — *Union méd.*, 1863.
- MONOD et TERRILLON. — Traité des maladies du testicule et de ses annexes, 1889, p. 585 et p. 600.
- MONTGOMMERY A. — Case of Melanosis. *The Lancet, Lond.*, 1844, t. II, p. 281.
- MOORE. — On Melanosis. *Lancet*, 1858, vol. V, p. 290.
- MOREAU et STEINHAUS. — *Soc. anat. path. de Bruxelles* (rectum); analysé dans *Presse méd.*, 3 décembre 1910.
- MORESTIN. — Sarc. mél. de la plante du pied. *Bull. Soc. anat.* p., 1905.
- Sarc. mél. développé sur un nævus. *Bull. Soc. an.*, 1901, 3, p. 447.
- Sarc. mél. du gros orteil. *Bull. Soc. anat. p.*, 1899.
- Sarc. mél. de la peau. *Bull. Soc. anat. p.*, 1898.
- Mélanome profond du cou. Branchiomélanome. *Bull. de la Soc. de chir.*, 17 janvier 1911.
- MORGAN (DE). — Melanotic Sarcoma. *Lancet*, 1875.
- MÖRNER. — Zur Kenntniss von den Farbstoffen. der melanotischer Geschwülste. *Zeitschr. f. Physiol. Chemie*, 1887, Bd XXI et 1888, 229.
- MOSENCEIL. — *Arch. f. klin. Chir.*, 1870, XII, p. 734.

- MULLER. — *Berl. kl. W.*, 1881, XXXI, p. 446-448.
- MUNSTER W. (Von). — *I. D. Iballe*, 1872.
- MUSCATELLO. — Del Sarcoma e del Melanosarcoma primitivo del retto. *Catania. Tip. di Mattei*, 1900.
- NATALIS-GUILLOT. — Matière noire pulmonaire. *Arch. g. de méd.*
- NÉLATON. — *Gaz. des hôpitaux*, 1867.
- NENCKI et SIEBER. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1887.
- NENCKI. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharmacie*, 1887, XXIV, p. 27.
- NENCKI et ZALESKI. — *Bericht der deut. chem. Gesell.*, 34-997.
- NEPVEU. — Contribution à l'étude des tumeurs mélaniques. *Gaz. méd. de Paris*, 1872; *Mém. de la Soc. de Biologie*, 1872.
- Contre-indications à l'extirpation des tumeurs mélaniques tirées de l'examen microsc. du sang et des urines. *Soc. de Biologie*, 1874; *Mémoire de chirurgie*, 1880, p. 552 (rectum).
- NETTER. — *Bull. Soc. anat. p.*, 1885, p. 546.
- NEUBERG. — Zur chemischen Kenntniss. der Melanome. *Virchows Archiv.*, 1908, 192, pp. 514-521.
- Zur Frage der Pigmentbildung. *Zeitschrift. f. Krebsforschung*, 1910, VIII, p. 195.
- NEUMANN. — Beitr. z. Kenntniss der path. Pigments. *Virchows Archiv*, Bd CXI, p. 25.
- *Arch. f. Heilkunde Leipzig*, 1871, XII, s. 67 (rectum).
- NICOLAS et DURAND. — Tumeur mélanique. *Lyon méd.*, 1909, p. 1124.
- NICOLAS DU PLANIER. — Tum. mél. des doigts et des orteils. Thèse de Bordeaux, 1895-1896, n° 26.
- NIEBERG C. — Zur Statistik der Melan. Geschwülste. *I. D. Wurtzburg*, 1882.
- NIGEL Stark. — Sarcome mél. de l'utérus. *Glasgow Obst. a. Gyn. S.*, 1905.
- NOACK CAROLO-A. — De Melanosi. *I. D. Leipzig*, 1826.
- Commentatio veterinario medica de Melanosi... *Leipzig*, 1827.
- NOBILING. — Pigmentkrebs des Kleinhirns. *J. f. Kinderkr.*, XXIX, 1871, 7 et 8.
- NORGREN. — Ett. Fall a. mult. Melanos. *Hygica. Stokholm*, 1898, I, 354-359.
- NORRIS. — A case of fungoid tumour. *Tr. Prov. med. a. Surg. A. London*, 1835, IV, 437.
- Melanosis of the Lungs suddenly fatal. *Lancet*, 1849, p. 293.

- NOTHNAGEL. — *Soc. imperio-royale de méd. de Vienne*, 21 juin 1890.
- NUNN T.-W. — *Tr. of Path. soc. Lond.*, 1880, p. 299.
- NYSTRÖM C. — Fall von melanæmie. *Upsala läkarefören förh.*, VIII, 6, 1873, p. 491.
- OGLE. — Melanotic Carcinomatous... *Tr. Path. soc. Lond.*, 1856, VII.
- *British. med. Journal*, 1898, p. 1745 (gl. pinéale).
- OPPENHEIMER. — Beitr. z. Lehre der Pigmentbildung in Melanot. Geschwülste. *Virchows Archiv*, 1886.
- OPPOLZER. — *Wiener. med. W.*, 1860.
- ORDONNEZ. — *Bull. Soc. anat.*
- ORMEROD. — Sarcoma Melanodes. *Derm. Soc. of Lond.*, 8 juillet 1903; *Bull. Soc. dermat.*, août 1903, p. 289.
- ORTH. — *Berl. kl. W.*, 1906, n° 26.
- OZENNE. — Mélanose de la peau. Mort par accidents cérébraux. *France méd.*, 1880, n° 30.
- PAMARD P. — *Annales d'ocul. Bruxelles*, 1853; *Revue méd. chir. de Paris*, 1852.
- PANETH. — Ueber einen Fall von m. s. des Rectums. *Arch. f. klin. Ch.*, 1883, Bd XXVIII, p. 179.
- PANNÉ et MARFAN. — Tumeur mélanique de la peau. *Bull. Soc. anat. path.*, 1886; *Progrès méd.*, 1887.
- PARONA. — Melanosarc. in septum vesico-vaginale. *Ann. univ. med. chir. Milano*, 1887, p. 241.
- PATEL. — Epithélioma mélanique des gencives. *Lyon méd.*, 1905.
- PAUCHET. — S. m. du foie consécutif à une tumeur mélanique du cuir chevelu. *Bull. Soc. anat. path.*, 1895.
- PAULY et BONNE. — *Lyon méd.*, 1897.
- PAVIOT et GALLOIS. — Cancer vert d'Aran. *Lyon méd.*, 1896.
- PAYNE. — Sarc. mel. *British. med. j.*, 8 mars 1872, et *Tr. path. Soc. Lond.*, 1872-1873, XXIV, 134.
- PAYR. — Melanom des Penis. *Deut. Zeitsch. f. Chir.*, LIII, 1899.
- PÉCUS. — Traitement du sarcome mélanique par la quinine, chez le cheval. *Lyon méd.*, 1902.
- PEMBERTON. — Observation on history, Pathology, and treatment of Cancer disease. London, 1858, et *Midland. Q. J. of med. Sc. Birmingham*, 1857.
- PEPERE Alberto. — I tumori maligni primarii del fegato. Napoli, 1902 (in Fazio).

- PEPPER. — Mel. Cancer of liver. *Proc. Path. soc. Phila.*, 1871, III, 77.
- PERLS. — *Virchows Archiv.*, Bd XXXIX, 1867.
- PERRIN. — De la sarcomatose cutanée. Thèse de Paris, 1886.
- PETEL. — Mélanose génér. *Bull. Soc. anat., path.*, 1875.
- PETERSEN. — Uber einen Fall von m. s. des Rectums. *I. D. Kiel*, 1888.
- PETIBON. — Etude sur les tumeurs mélaniques du mésentère. Thèse de Paris, 1892, n° 114.
- PETIT. — Mélanose dans le canal rachid. d'un cheval. *Bull. de méd. vétér.*, n° 10, p. 266. *Bull. Soc. anat.*, 1906.
- Consid. sur la mélanose. *Bull. Soc. anat. P.*, 1903.
- PETRINI et BABÈS. — C. mélanique de la peau. *C. R. du Congrès intern. de derm.*, 1889.
- PETRONE. — La reazione microchimica della melanina e sua origine. *Giorn. internaz. d. sc med., Napoli*, 1907, XXIX, 172-174.
- PETTITT. — Melanotic Sarcoma of Brain.
- PEULEVÉ. — Mélanose généralisée. *Bull. Soc. anat. P.*, 1865, et thèse de Paris, 1866.
- PEYRONNY. — La mélanose du cheval blanc. Thèse de Bordeaux, 1902-1903.
- PFEIFFER. — *Centralbl. f. Bakt.*, 1890.
- PHILIPPI. — *Münch. med. W.*, 1901, p. 1032.
- PHILIPPS W.-C. — *Tr. An. Laryng. Rhinol. Otol. Soc.*, 1905. St-Louis 1906, XI, 501.
- PICK. — Einige Rückenmarkstumoren, insbesondere uber eine primære melanotische Geschwülst. *Berl. klin. Wochenschr.*, 1906, n° 26, p. 885 (6^e cas).
- PIGNÉ. — *Bull. Soc. anat.*, 1841, XVI, p. 236 (moelle).
- PILLIET. — Tum. mélanique de la peau, du foie, de la dure-mère, du cerveau. *Arch. de Physiol.*, 15 novembre 1887.
- Tumeur mélanique du clitoris. *Gaz. des hôpitaux*, 1902, n° 82, p. 821.
- PIQUAND, DREYFUS et SÉJOURNÉ. — Sarc. mélan. du pied. *Bull. Soc. anat.*, 1909.
- PIQUAND. — Les sarcomes de l'utérus. *Rev. de gynécologie*, 1905.
- PLANNER (Von). — Ein Fall von nævus cong. mit excessiver Geschwulstbildung. *Vierteljahrschrift. f. Derm. u. S.*, 1887, XIV, 2, p. 450.
- PLÉNIO. — Ueber einen Fall von Totalresorption einer grossen Melanosarkom. *Arch. f. klin. Chir.*, Bd XXXIV, 1887, p. 698.

- POISSON. — Mélanose généralisée. *Bull. Soc. anat. path.*, 1876, et *Progrès méd.*, 1876.
- POL. — Zur Kenntniss. der Melanose und der Melan. Geschwülste in Zentralnervensystem. *Zieglers Beitr.*, Suppl. 1905.
- POLAILLON. — *Progrès méd.*, 1880.
- POLI. — *Atti del IX Congr. del Soc. ital. d'Oto-Urino-Laryngo.*
- POLLAK. — Untersuch. über Melanurie. *Wiener med. Presse*; 1889, n° 39.
- POTAIN. — Mélanose pulmonaire. *Gaz. des hôpitaux*, 1879, n° 116.
- POUCHET. — Sur la formation du pigment mélanique. *Soc. de Biologie*, 23 octobre 1880; 19 mars 1887; 18 avril 1891.
- PRIBRAM. — Melanine im Harne. *Vierteljahrschrift*, 1876, CXXX, s. 77.
- *Beitr. z. Chem. Physio. u. Path.*, 1901, t. I, p. 229.
- PRIMAVERA A. — Contrib. allo studio del pigmento dei melanosarcomi; ricerchi sulla melanina urinaria. *Giorn. internaz. de Sc. med.*, Napoli, 1907, XXIX, 978-988.
- PRINGLE. — A method of operation in cases of melanotic tumours of the skin. *Edimb. med. J.*, 1908, XXIII, 496.
- PUTIATA. — *Virchows Archiv.*, 1877, LXIX.
- QUÉNU et HARTMANN. — *Chirurgie du rectum*, t. II, p. 233-343.
- QUEYRAT. — Tentative de transmission du sarcome mélanique de l'homme au singe. *Soc. de Biologie*, 1898, p. 421.
- QUINCKE. — Art.: Pigmentation du foie. (*Path. Nothnagel.*)
- RABE. — Ueber die Entstehung von Melanosark. aus nævis, nach. trauma. *I. D. Kiel*, 1899.
- RABÈRE. — Tum. mél. développée au niveau d'un nævus pigmenté. *J. de méd. de Bordeaux*, 1909, XXXIX, p. 250.
- RAECKE. — Ueber primær. Melanocarcinom des Rectums. *I. D. Freiburg*, 1895.
- RANVIER. — Les résultats de l'étude histol. d'un fait de mélanose généralisée. *J. de l'anatomie*, 1868 (Soc. micrographique de Paris, 17 décembre 1867.)
- RAVAUT et TILLAYE. — C. mélanique. *Bull. Soc. anat.*, 1902.
- RAVENNA. — Beitrag. z. Histogenese der Melan. Hautgeschw. *Virchows Archiv.*, 1903, Bd 171, heft 1, p. 79 (rectum).
- REED. — *Amer. J. of Obst.*, XXXIV (vulve).
- REIMANN. — Melan. Carcinom. der Nebennieren bei einem drei monate alten Sægling. *Prager Mediz. Woch.*, 1902, n° 25, p. 297.

- REISER. — Melanos. sur lupus. *Soc. de Derm. d'Odessa*, 5 mars 1908.
- RENDU H. et Ch. DELVAL. — Sarcome mél. à localis. multiples. *Bull. Soc. anat. p.*, 1907.
- RENOUL. — Des épithéliomas développés sur les nævi. Thèse de Paris, 1891-1892.
- REUSS. — Tentamen anatomico-path. de Melanosi. *Prague*, 1833.
- REVERDIN J.-L. et A. MAYER. — Mélanosarc. de la région dorsale. *Revue Médicale de la Suisse romande*, 1886.
- Deux cas de tum. mélan. traitées par le topique arsenical de Czerny. *Congrès de chir.*, 1907.
- REY. — Sarc. mélanique de la joue droite. Caùtérisation. Général. Mort. *Bull. Soc. anat. path.*, 1872.
- RIBBERT. — Ueber das Melanosarkom. *Beitr. z. Path. anat., u. allg. Path.* Iéna, 1897, XXI, 471-499.
- RICHTER Ch. — Sarc. mélanique. Généralisation. *Bull. Soc. anat.*, Paris, 1873.
- RILLE. — Sarcome pigmenté de la peau. *Wiën. klin. Woch.*, 1897, p. 105.
- RINDFLEISCH. — Traité d'anatom.-path., 1873.
- RINDFLEISCH et HARRIS. — In OPPENHEIMER. *Virchows Archiv.*, Bd 103.
- ROBIN Ch. — Dict. encycl. des sc. médicales (Dechambre). Art. : *Mélanose*.
- ROCKER. — *Wutt. med. Corresp.*, n° 13, *Anal in Schmith Jahrb.*, 1837.
- RODRIGUEZ. — Sarcome de la parotide (4 cas mélaniques). Thèse de Paris, 1889-1890.
- RÖDERER. — De la mélanose en général et celle de l'œil en particulier. Thèse de Strasbourg, 1835.
- RÖHMILD. — De melanosi. *I. D. Halle*, 1833.
- ROKITANSKY. — *Allgem. Wien. med. Zeitung*, 1861, VI, 15.
- ROLLET. — *Lyon méd.*, 23 décembre 1900.
- ROMBEAU. — *Bull. Soc. anat.*, 1852, p. 28.
- ROQUE et GAILLETON. — Cancer mél. généralisé. *Lyon méd.*, 1904, n° 15.
- ROSENBAUM. — Ueber die Melanome der Vulva. Ein Fall von m. s. clitoridis. *I. D. Kiel*, 1901.
- RÖSSLE R. — Der Pigmentirungsvorgang im Melanosarkom. *Zeits. f. Krebsforschung. Iéna*, 1904, II, 291-332.
- ROSSMANN. — Ein Fall von Melanosarkom. *I. D. Leipzig*, 1901.

- ROTHACKER et THOMSON. — A Case of Melanotic Sarcoma. *Med. News. Philad.*, 1885, XLVII, 262-265.
- ROUX et METCHNIKOFF. — *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1867, année III, série 30.
- ROY J.-N. — Prim. melan. of the Palate nasobuccal. Fistula of recent sarcom. origin. *New-York med. Rec.*, 1907.
- RUNDLE. — Multiple melanotic sarcoma Necropsy. *Lancet*, 1886, II, 1221.
- RUSCA. — El melanome. Thèse de Barcelone, 1904.
- RUYSER. — D'une énorme tum. mél. du foie qui fut prise pour une grossesse. *Rev. méd. fr. et étr.*, Paris, 1883, IV, 189.
- RYDIGIER. — Un cas de mélanosarcome primitif de l'épididyme. *Arch. f. klin. Chir.*, XLII, 769.
- SABATIER. — Sarcome mélanique de l'aisselle. *Lyon méd.*, 10 décembre 1876, p. 530.
- SAILER. — Melanotic sarcoma of the spinal cord (in Pol).
- SAINT-LAGER J.-B. — Thèse de Paris, 1850.
- SAINZ y ROMILLO. — Thèse de Paris, 1898-1899.
- SAMUELY. — Ueber die aus Eiweiss heworgelenden Melanine. *Beitr. z. Chem. Phys. u. Path.*, II, 1902, 355.
- SANDERSON. — Melanotic cancer in various organs. *Tr. Path. Soc. Lond.*, 1855, VI, p. 324, et *Lancet*, 1855, I, p. 319.
- SANDNER. — Ein Fall von prim. Melanosarkom des Rectums. *I. D. Erlangen*, 1904 (rectum).
- SAUNDBY. — Case of melanotic sarcoma with melanuria. *Birmingh. med. R.*, 1891.
- SAVENKO. — Tentamen path. anat. de Melanosi. *Petropoli*, 1825.
- SAYRE. — M. s. of the Liver. *Tr. New-York Path. Soc.*, 1879, III, 42.
- SCHALCROSS. — A Case of m. s. of the mares. *Hahnemanns Montly*, 1892.
- SCHALK. — A Contribution to the histogenesis of Melanosarcoma of the Skin. *J. of cutan. and. genito-ur. diseases*, 1900, p. 145.
- SCHEPHERD. — *Annal. of Surgery*, 1908, XLVII, p. 948 (ampoule de Vater).
- SCHIECK. — Zur Frage des Vorkommens von Eisenreaction in den Melanosarkomen der Chorioidea. *Ziegler Beitr. z. Path. Anat.*, VII, Supplement band, Festschrift. f. Geh. Rath. Prof. Dr Arnold.
- SCHIER. — De morbo quodam maculoso quem. Melanosis. recent. appellat. *I. D. Berlin*, 1826.

- SCHIFFER J. et Oscar WYSS. — Ein Fall von melan. Sarkom. *Virchows Archiv.*, XXXV, p. 413.
- SCHILLER. — *I. D. Erlangen*, 1906.
- SCHILLING E. — De melanosi. *I. D. Frankfurt*, 1831.
- SCHILLING. — Die Krankheiten des Mastdarms. *Berl. Klinik*, n° 249, s. 38.
- SCHLOSSBERGER. — *Lehrb. d. org. Chem.*, 1860, p. 525.
- SCHMIEDEBERG. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol.*, 1897, XXXIX.
- SCHMIDT. — Ueber die Verwandtschaft der hæmatogenen u. autochthonen Pigmente u. deren Stellung zum sogenannten Hæmosiderin. *Virchows Archiv.*, 1889, Bd 115, s. 397.
- SCHMITH. — *I. D. Strasbourg*, 1897 (vulve).
- SCHREIBER. — Melan. Färbungen. *Berl. M. W.*, 1888, p. 694 (palais).
- SCHROTT. — Pseudomelan. der Nasenmuschel. *I. D. Wurtzburg*, 1897.
- SCHUEPPEL. — Pigment Cancer of the Liver. *Cyclopedia of the Practica of medicine*, t. IX, *Handb. d. speciel Path. u. Ther. von Ziemssen*, Bd VIII, 1880.
- SCHULTZ C.-H. — Ueber Entstehung der Melanosen. *Beitr. z. Phys. u. Path. Chem.*, 1843.
- SCHUMANN. — *Munch. med. Woch.*, 1909, n° 9.
- SCHUMANN. — Ueber das Sarcoma recti. *Deut. Zeit. f. Chir.*, 1909, 102, p. 422.
- SCHUPPEL. — *Archiv. d. Heilkunde*, 1868, Bd 9.
- SCHWARTZ M.-E. — Carcinome mélanique de la joue. *Bull. Soc. Anat. Paris*, 1874.
- SCHWARZWÆLLER. — *Berl. kl. W.*, 1906 (vulve).
- SCHWEIKERT Alex. — Ein Beitr. z. Kenntniss der Melanot. Geschwülste. *I. D. Berlin*, 1908.
- SCHWERZENBACH. — In Fischer.
- SECOND-FÉREOL. — Mélanose généralisée. *Bull. Soc. anat., Paris*, 1858.
- SEEDORF. — Ueber einen Fall von Melanosarkom Carcinomatodes. *I. D. München*, 1891.
- SEIDEL. — M. s. des harten Gaumes. Ein Beitr. z. doppelseitigen Oberkieferresektion. *Deut. Z. f. Chir.*, 1905, 80.
- SEILER. — A Case of general melanosis. *Tr. Path. Soc. Philad.*, 1886, VII, 276-278.
- SENATOR. — Ueber Schwarzen Urine u. Schwarzen Ascitis. *Charité Annalen*, Bd XV, 5, 260; *Virchows Archiv.*, 1890, CXV.

- SERGEANT. — Considérations générales sur les tumeurs et le pigment mélanique. *Arch. de méd. expér.*, février 1902.
- SETTI. — *Arch. ital. di clin.*, 1897, XXXVI, p. 672.
- SEYBOLD. — Ueber das Melanom. *I. D. Giessen*, 1899.
- SICHEL. — Mélanose de l'œil, opération. Quelques considérations sur cette affection. *Annales d'ocul.*, 1851, XXVI, p. 148.
- SICK. — Melanosarkom entstanden auf traumatischem Wege. *Aertzl. Sachverst. Zeitung*. Berlin, 1897, III, p. 294.
- SIEGEL et DEVAL. — Mélanosarcome de la vulve. *Bull. Soc. anat.*, 1906.
- SIEGERIST. — Ueber Melanosarkom des Rectums. *I. D. München*, 1898.
- SIEVEKING. — *Tr. path. Soc. Lond.*, I, 1848, p. 196.
- SIMON. — *Tr. of Path. soc. of Lond.*, 1847, I, p. 154.
- SIMON Edmond. — De la mélanose. Thèse de Paris, 1861, et *Gaz. des hôpitaux*, 1861.
- SIMON L.-G. — Sarcome mélanique généralisé. *Bull. Soc. anat. pat.*, 1900.
- SIMON. — Zwei Fälle von Seltener malign. Vulvatumoren. *Beitr. klin. Chir.*, Bd XXXIV, 1902, s. 607.
- SKRZECZKA Otto. — Ueber Pigmentbildung in extravasaten. *Beitr. z. Path. Anat. u. Physiol.*, 1888, Bd II, heft 1; anal. in *Centralblatt. f. kl. M.*, 1888, p. 469.
- SMITH. — Malignant disease of the kidney, Heart and Brain. *Tr. of Path. Soc. Lond.*, 1848, t. I, p. 281.
- SMOLER. — Darminvagination, bedingt durch ein melanotisches Sarkom des Dündarms. Darmresection. Heilung. *Zeit. f. Heilk. Chir.*, 1900, 21, p. 215.
- SNOW Herbert. — Lecture on melanotic Cancerous disease. *Lancet*, 1892.
- SOUQUES et HARVIER. — Sarcome mélanique du foie. *Bull. Soc. anat.*, 1908, p. 249.
- SPERBER. — De Melanosi. *I. D. Halle*, 1843.
- SPIEGLER. — *Hofmeisters. Beitr.*, 1903.
- STAFFEL. — Die Genese des Melanot. Pigments. *Münch. med. Woch.*, 1906, LIII, 285.
- STAFFORD. — *Med. Chir. Transact. Lond.*, 1839 et *Arch. génér. de méd.*, 1840 (prostate).
- STEIN. — *Arch. f. kl. Chir.*, 1902, Bd 65 (palais).
- STEINMETZ. — *I. D. Freiburg*, 1891 (rectum).

- STERNBERG. — Seltene Befunde bei ausgebreiteter Melanos. *Verhandl. d. path. Gesell. v. Karlsbad*, 1904.
- STEVENSON. — Note a Case of Melanuria. *Guys Hosp. Rep.*, XIII, 1868, 407.
- STEWART. — Gutartige Melanose. *J. of Amer. Ass.* n° 3, et *Deut. med. Wochensch.*, 1907, p. 1389.
- STILLER. — Ueber Melanurie als Krebs symptom. *Deut. Arch. f. klin. med.*, XVI, 1875, p. 414.
- STOEBER. — De la nature cancéreuse de la mélanose de l'œil. *Annales d'oculistique*, 1853, XXX.
- STOKVIS. — Ned. Tijdschrift. voor Geneeskunde, 1899, deel II, n° 3.
- STÖRK. — Melanosarcomatosis piæ matris. *Wiener. kl. W.*, 1904, n° 7, p. 184.
- STRÖBE. — Krankhafte Verhænd. d. knöch kapsel. u. Hüllen d. Gehirns. *Flatous. Handb. d. Path. Anat. d. Nervensystem.* Berlin 1904.
- STRONK. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892.
- SUBERT. — Mélanosarcome primitif de la peau. Thèse de Paris, 1898-1899, n° 480.
- SWAN R.-H.-J. — Two Case of melanotic sarcoma comm. in pigment. moles. *Med. Press. et Circ. Lond.*, 1906, LXXXI, 13.
- SYDNEY. — *John. Canstatt's. Jahresber.*, 1877.
- SZENES Sigmund. — Giogyaszat, 1900, n° 18, analysé dans *Schmidts Jahrbücher*, 268, p. 169 (oreille).
- TAILHEFER. — *Journal des mal. cutanées et syph.*, 1897.
- TAMM. — *I. D. Erlangen*, 1898.
- TASHIRO. — Ueber Bau u. Pigmentirung der Aderhautsark. *I. D. Halle*, 1902.
- TAVIGNOT. — La mélanose est-elle un cancer? *Annales d'ocul.*, Bruxelles, 1853.
- TAYLOR. — Primæres m. s. der Vulva. *New-York med. J.*, 1889, p. 1, trad. des *Annales de Gynéc.*, 1889, XXXI, p. 401; XXXII, p. 30.
- TENNENT G. — On a Case of multiple melanos. *Glasgow. m. J.*, 1885, XXIV, 81-91.
- TERRILLON. — Melanose généralisée ayant débuté par la petite lèvre. *Ann. de gynéc.*, 1886, t. XXVI, p. 1.
- THACHER J. — Melanosarcoma with melanuria. *Med. Rec. New-York*, 1892, XLII, 659.
- THOMPSON. — *Lancet*, 29 juin 1833.
- Case of melanosis. *Lancet*, 1842, II, p. 573.

- Subcut. malignant. Tumor. *Tr. Path. soc. Lond.*, 1858-1859, X, p. 257.
- Melanoid Cancer devel. in a common. dark. mole containing pigment. *Tr. Path. soc. Lond.*, 1860-1861, XII, 206; *Medical Times*, 1860, II.
- THOMPSON H. — Leçons cliniques sur les maladies des voies urinaires. Trad.: Robert Jamin, 1889.
- THOREL E. — Ein Fall von prim. melan. Sarkom der Rückenmarksmeningen. *Münch. med. Woch.*, 1907.
- THORMÆLEN. — *Virchows Archiv*, Bd CVIII, 1887, p. 317.
- THUAU. — Etude sur la mélanose généralisée. Thèse de Paris, 1876.
- TIECHE. — *Virchows Archiv.*, 1906, 186, 212-229.
- TIETZE. — Beob. an einem Falle von multiplem Melanosarkom mit Melanurie. *Cassel*, 1893.
- TOISON et LEMIERE. — Mélanose de la peau. *J. des Sc. méd. de Lille*, 1888.
- TOLEDO Y HERRARTE. — De la mélanose hépatique. Thèse de Paris, 1893.
- TORGGLER. — Ueber Melanosarkom der weiblichen Genitalien. *Monatschr. f. Geburtshülfe. u. Gyn.*, 1900, XI, 382.
- TRASBOT. — Dict de médecine, chir. et hygiène vétérinaire. Art.: *Mélanose*.
- TRÈVES. — *British med. J.*, 1886 (palais).
- Darmobstruction; ihre Arten sowie ihre Path. Diag. u. Therapie. *Deutsch. von Pollak*, 1888, p. 310.
- TRIPPIER L. — Rapp. sur un cas de mélanose généralisée. *Mém. et C. R. de la Soc. des sc. méd. de Lyon*, 1868-1869, VIII, 143-151.
- TRIPPIER R. — Traité d'anatomie pathologique générale, 1904.
- TROETTSCHL. — Ein Fall von Cancer melanodes. *I. D. Augsb.*, 1857.
- TRUMBULL. — *Med. Rec.*, 1890, 381.
- TROUSSEAU et LEBLANC. — *Archiv. génér. de méd.*, 1828.
- TUFFIER. — Contribution à l'étude du sarcome mélanique du rectum. *Arch. g. de méd.*, 1888, VII^e série, t. 21.
- UNNA. — Das Pigment der Haut. *Monatshefte f. prakt. dermat.*, 1889, Bd VIII.
- Nævi und Nævocarcinom. *Berl. kl. W.*, 1893, n° 1.
- UNVERRICHT. — *Münch. med. W.*, 1904, p. 587 (syst. nerveux).
- VALERIO G. — Ricerche istologiche eseg. su tre casi di melanosarcom. *Giorn. med. d. r. esercito*. Roma, 1905, LII, 897-905.

- VALILLO. — *Lo Sperimentale*, 1909, V, II.
- VAZÉILLE M. — Quelques consid. génér. sur la mélanose. Thèse de Paris, 1879.
- VELPEAU. — Traité des maladies du sein, 1858, 2^e éd., p. 431.
- VERNEUIL. — Du cancer mélanique. *Mouvement méd.*, 1876.
- VERSÉ. — *Berl. kl. W.*, 1909, p. 324.
- VIERNOS. — Sui sarcomi nasali. *Atti del IX Congr. del. Società d'otorhino. laryngo.*
- VINIWARTER (Von). — *Beitr. z. stat. d. Carcin.*, tab. III.
- VIRCHOW. — Die pathologischen Pigmente. *Virchows Archiv*, Bd I, 1847.
- Die krankhaften Geschwülste, 1864.
- VISCHER. — Ueber Sarkom Übertragungsversuche. *Basel*, 1903.
- VOLKMANN. — Ueber endotheliale Geschwülste. *Zeit. f. Chir.*, Bd 41 (palais).
- VOSSIUS. — *Græf. Archiv.*, XXXI, Abth., 2, p. 161.
- VUILLEUMIER P. — Etude sur la pigmentation de la peau dans quelques cas de mélanosarcome. *Beitr. z. Path. Anat.*, 1898, XXIII, 596-614.
- De la pigmentation cutanée dans le mélanosarcome. Thèse de Lausanne, 1897.
- WADSACK E. — Melanosarkom and Melanurie. *Charité Ann. Berlin*, 1906, XXX, 127-132.
- WAGNER E. — Fall von Combin. eines Pigmentkrebses mit einer reinen Pigment Geschw. *Archiv. d. Heilkunde*, 1864, p. 280.
- WAGNER. — 19 Fælle von Melanosarkom.
- WAGSTAFFE. — *Münch. med. Wochenschr.*, XXXIX, 1887, p. 629; *Canstatt's Jahrb.*, 1873.
- WAINWRIGHT J.-M. — Melanosarcoma ar. from. pigm. mole. *Tr. Lackavanna. Co.; med. Soc. Scranton*, 1905, I, 137-141.
- WALKER Edwin. — Quelques expér. sur les rayons X comme agent thérapeutique. Rapport sur la guérison d'un cas de sarcome mélanique alvéolaire. *J. of the Amer. med. Ass.*, 2 mai 1903.
- WALLACH. — Ein Beitr. z. Lehre von Melanosarkom. *I. D. Wurtzburg*, 1890, et *Virchows Archiv*, Bd 119, 1890.
- WALZBERG et RIEDEL. — *Deut. Zeit. f. Chir.*, XV.
- WARREN. — Surg. obs. on tumors. *Medical Gaz. Lond.*, 1837, n° 51 (muscles).

- WARREN. — *Boston med. and Surg. J.*, 1871, p. 89.
- WARREN. — Specimen of a melanotic sarcoma removed from the margin of the anus. *Lancet*, 1906.
- WEINLECHNER. — *Ber. d. kk. Krankenanst. Rudolph. Stif. in Wien.*, 1880, p. 335.
- WEISSER. — Ueber. Melanosarkom. I. D. Berlin, 1876.
- WESTENHOFFER et LEYDEN. — Sarcomatosis universalis. *Deut. med. W.*, 1902, n° 18, p. 133.
- WHEELER. — Melanotic Sarc. of thigh. *Dublin J. M. Sc.*, 1880, LXX, 160.
- WHITFIELD. — *Brit. J. of Dermat.*, 1900, et *Arch. f. Derm.*, 59, 279.
- WIEHERKIEWICZ. — Allg. melanosark. der Haut. *Gazeta Lekarska*, 1888, *Anal des Arch. f. Dermat.*, 1889.
- WIENER. — Ueber ein Melanosarkom. des Rectums... *Zieglers Beitr.*, XXV, 1899, 322.
- WIENER. — *Arch. f. Gynæk.*, 1907, Bd LXXXII, 521-527.
- WIETING. — Ueber die phys. u. path. Melaninpigmentirung. *Beitr. z. Path. Anat. u. Allg. Path.*, 1907, XLII, 23-84.
- WILD R. (Von). — Ueber Einwanderung von Pigment in das Epithel, der ausseren Haut bei Melanosarkom. I. D. *Strassbourg*, 1888.
- WILKS S. — Melanotic tumours of Leg. *Guys Hosp. Rep.*, 1862, 3^e s. VIII, 267.
- WILLIAMS David. — *Tr. of the Prov. med. a. Surg. Assoc. London*, I, p. 244.
- WILLIAMS C. — Melanotic Cancer in the Spinal Canal orbit. *Tr. Path. Soc. Lond.*, 1846-1847, I, 42-44.
- WILLIAMS. — Beitr. z. Histol. und Histogenese des Uterussarkom. Melanosarkom Corporis et cervicis uteri. *Zeitschr. f. Heilk.* Berlin, 1894, et *Centralbl. f. Gyn.*, 1895, n° 37.
- WILSON. — A Case of melanosarkom. *Univers. med. moq. Philad.*, 1888.
- WINKLER. — Zur Frage nach dem Ursprung des Pigments. *Wien.*, 1892.
- WINTERNITZ. — Primary melanotic Sarcoma of the ovary. *Bull. of the John Hopkins Hosp.*, 1909.
- WOLFF. — Zur Kenntniss der Melanotischen Pigmente. *Beitr. z. Chem. Phys. u. Path.*, 1904, pp. 476-488.
- WORMALD. — Melanosis of the Skin of the Bock. Excision. Recovery. *Med. Times and Gaz. Lond.*, 1853.

- YERSIN. — Tumeur mélanique de la plante du pied. *Arch. de Physiol.*, 1886.
- ZDAREK et ZEYNEK. — *Zeitschr. f. Physio. Chemie*, 1902, 493-497.
- ZEITLIN J.-G. — Ein Fall von Melanosarkom der Vulva. *Wratscheb. Gaz.*, 1903, n° 45.
- ZELLER. — Melanurie. *Arch. f. klin. Chir.*, 1883, Bd XXIX.
- ZIEGLER. — *Lehrb. der allg. u. speciel. Path. Anatomie*, 1892.
- ZILGIEN. — Evolution et récidence de mélanosarcome. *Gaz. hebdomadaire*, Paris, 1892.
- ZIMMERMANN. — *Hüfel Journal*, 1844, in *Schmidt Jahrb.*, 1844, 43, p. 306.
- ZIMMERMANN. — Beitr. z. klinische Stellung der Pigmentgeschwülste. *I. D. Göttingen*, 1889.
- Studien über Pigmentzellen. *Arch. f. microsc. Anat.*, 1892, Bd XLI.
- ZINN. — Melan. Geschwulst. der Leber. *Berl. kl. W.*, 1899.
- ZUMBUCH (Von). — Beitr. z. Charakt. des Sarkommelanins von Menschen. *Zeit. f. Physio. Chemie*, Bd XXXVI, 1902, 511-525.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.	9
HISTORIQUE	12
PREMIÈRE PARTIE. ÉVOLUTION LOCALE DE LA TUMEUR MÉLANIQUE.	17
CHAPITRE I. <i>Tumeurs mélaniques de l'œil.</i>	18
I. Les tumeurs mélaniques du tractus uvéal. . . .	18
II. Les tumeurs mélaniques de l'orbite.	19
III. Les tumeurs mélaniques de la conjonctive	21
CHAPITRE II. <i>Tumeurs mélaniques de la peau.</i>	22
Définition.	22
Étiologie	23
Étude clinique	30
Diagnostic	38
Formes anatomiques et cliniques	42
A. Tumeurs mélaniques des extrémités	42
B. Tumeurs mélaniques de la vulve.	46
C. Tumeurs mélaniques du pénis.	47
D. Tumeurs mélaniques de la région ano-rectale. . .	49
CHAPITRE III. <i>Tumeurs mélaniques des muqueuses.</i>	51
I. Conjonctive.	51
II. Muqueuse des fosses nasales.	53
III. Muqueuse buccale.	54
DEUXIÈME PARTIE. NATURE DE LA MÉLANOSE.	57
CHAPITRE I. Anatomie pathologique	58
CHAPITRE II. Étude chimique	93
CHAPITRE III. La mélanose des animaux	98
CHAPITRE IV. Théories pathogéniques	102
Les pseudo-mélanoses	104

	Pages
I. Théorie hémotogène.	107
II. Théorie cellulaire.	114
III. Théorie infectieuse ou parasitaire.	124
TROISIÈME PARTIE. LA MÉLANOSE GÉNÉRALISÉE.	145
CHAPITRE I. <i>Les métastases</i>	146
I. Généralisation cutanée	159
II. Généralisation au foie.	164
III. Généralisation péritonéale	172
IV. Généralisation à l'appareil respiratoire	174
V. Appareil cardiovasculaire	182
VI. Appareil digestif.	186
VII. Appareil urinaire.	192
VIII. Capsules surrénales	198
IX. Organes génitaux	201
X. Système nerveux	203
XI. La rate	211
XII. Corps thyroïde.	212
XIII. Glandes mammaires	213
XIV. Glandes salivaires	214
XV. Système osseux	215
XVI. Muscles	220
CHAPITRE II. <i>La cachexie mélanique</i>	221
A. État général	223
B. L'urine	224
C. Le sang	235
D. L'expectoration.	237
QUATRIÈME PARTIE. PRONOSTIC ET TRAITEMENT.	239
CHAPITRE I. Pronostic	240
A. Pronostic de la maladie abandonnée à son évolution fatale	241
B. Pronostic opératoire	242
CHAPITRE II. Traitement	247
A. Traitement chirurgical.	
Indications générales et contre-indications	247
I. Indications opératoires.	247
II. Contre-indications	248

	Pages
Choix de l'opération	251
Technique opératoire	256
B. Thérapeutique palliative.	260
C. Documents personnels	264
DOCUMENTS PERSONNELS	267
CONCLUSIONS.	287
BIBLIOGRAPHIE	291



